

# Sepsis y Shock séptico

La comprensión actual de la epidemiología, la fisiopatología, el diagnóstico y el tratamiento de la sepsis y el shock séptico.

## Introducción

En 2017, la OMS reconoció la prevención y el manejo de la sepsis como una prioridad de salud global. Recientemente se ha definido como una disfunción orgánica que amenaza la vida, resultante de una infección. A pesar de los mejores esfuerzos en la atención basada en protocolos, la mortalidad por shock séptico sigue siendo elevada, casi del 35% a 40%.

### > **Sepsis 1. Criterios del Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica**

El término “sepsis” ha sido utilizado ampliamente durante décadas; sin embargo, se ha asociado con múltiples definiciones, y el término ha sido vagamente aplicado a muchos síndromes. En un esfuerzo por mejorar la capacidad de estudiar la sepsis, un panel de expertos reunidos en 1992 formalizó la definición del término. En ese momento, “sepsis” fue definida como una respuesta inflamatoria a la infección. El diagnóstico clínico requería el cumplimiento de  $\geq 2$  criterios del síndrome de respuesta Inflamatoria Sistémica (SRIS) junto con un foco de infección sospechoso o confirmado. En ese momento, el shock séptico se definió como un cuadro de hipotensión persistente o hiperlactatemia a pesar de la reanimación con líquidos.

### > **Sepsis 2.0 y “sepsis grave”**

Surgieron muchas críticas con respecto a las definiciones de Sepsis-1, sobre todo que los criterios del SRIS simplemente reflejaban una *respuesta adecuada* a la infección. Fue así que surgió un nuevo término, “*sepsis grave*”, que implica la disfunción orgánica secundaria al estado de sepsis. En 2001, un segundo grupo de expertos actualizó las definiciones de Sepsis-1, las que prácticamente no sufrieron cambios, con excepción de la introducción de los criterios de evaluación secuencial de la insuficiencia orgánica para identificar la disfunción orgánica, lo cual era indicativo de sepsis grave.

<b>Comparación de las definiciones antiguas y nuevas para el espectro de sepsis y shock séptico</b>		
	<b>Sepsis 2 Definiciones</b>	<b>Sepsis 3.0 Definiciones</b>
Sepsis	≥2 criterios SRIS y Sospecha de infección	Aumento de 2 en puntaje SOFA desde el bas 2 y Sospecha de infección
Sepsis grave	Sepsis y Disfunción orgánica (cambio de 2 puntos en SOFA)	No aplicable
Shock séptico	Sepsis e Hipotensión a pesar de la reanimación con líquidos o Lactatemia a pesar de la reanimación	Sepsis y Requerimiento de vasopresoresa per reanimación con líquidos o Lactato >18,0 mg reanimación

### > **Sepsis 3.0. Actualización de 2016.**

La definición inicial especificada en los criterios Sepsis-1 fue ampliamente utilizada durante casi 2 décadas; pero se vio obstaculizada por la baja sensibilidad y especificidad. Una crítica importante es que la fisiología implícita en los criterios SRIS (taquicardia, fiebre, leucocitosis e hipotensión) se centran en la *respuesta inflamatoria*, que es común a muchas enfermedades críticas (trauma, pancreatitis, inflamación posquirúrgica).

Como ejemplo, más del 90% de los pacientes ingresados en una unidad de cuidados intensivos (UCI) cumplían los criterios para sepsis. Otra crítica es que los criterios SRIS no lograron identificar al 13% de los pacientes con perfiles similares de infección, insuficiencia orgánica y aumento sustancial de la mortalidad. Debido

a que la respuesta inflamatoria es una respuesta esperada y útil en muchos casos de infección, un desafío para una nueva definición de sepsis fue diferenciar la respuesta *desregulada* que amenaza la vida del proceso inflamatorio *normal* en respuesta a la infección no complicada.

En 2016, la *Sepsis Task Force* nuevamente actualizó la definición, la cual se refiere al patrón de disfunción orgánica potencialmente mortal, causado por una respuesta desregulada del huésped a la infección.

Clínicamente, esto se caracterizó por un cambio agudo de  $\geq 2$  puntos en el **Puntaje SOFA**, en presencia de sospecha de infección. Se supone que el puntaje inicial es 0 en pacientes en quienes se ignora la presencia de una disfunción orgánica preexistente. El puntaje SOFA tuvo una buena validez predictiva para la mortalidad en la UCI. Para los pacientes con sospecha de infección, el área bajo la característica operativa del receptor (Nota de la traductora: curva ROC) (AUROC) es 0,74. Este número es superior al criterio SRIS, que tiene una AUROC de 0,66. Según esta nueva definición, el término “sepsis grave” es redundante. En consecuencia, este término fue eliminado de la definición actualizada.

El **shock séptico** se definió como el subconjunto de sepsis con una profunda desregulación circulatoria, celular y metabólica, y con una mortalidad de aproximadamente el 40%, en comparación con el 10% de la mortalidad de la sepsis.

El shock séptico se identifica clínicamente como hipotensión persistente que requiere vasopresores para mantener la presión arterial media (PAM) encima de 65 mm Hg y el lactato sérico elevado,  $>18,0$  mg/dl, a pesar de la reanimación adecuada con líquidos.

**> Cribado total para la evaluación secuencial rápida de la insuficiencia orgánica**

Aunque el cambio en el puntaje SOFA es una herramienta firme para la estratificación de la mortalidad, es difícil de calcular y requiere valores de laboratorio que no están fácilmente disponibles para la detección rápida de pacientes fuera de la UCI. Por ejemplo, un nivel de **lactato sérico** que se analiza de forma rutinaria a partir de una muestra de gases en sangre en la UCI puede ser difícil de hacer en un paciente de sala y en serie.

En la búsqueda de una identificación fácil, el grupo de expertos diseñó medidas de detección accesibles y llegaron a 3 criterios, denominados qSOFA (*Quick Secuencial Organ Failure Assessment*). Para los pacientes fuera de la UCI que tuvieron  $\geq 2$  de los siguientes criterios: puntaje de Glasgow  $< 13$ , presión arterial sistólica  $< 100$  o frecuencia respiratoria  $\geq 22$ , la mortalidad fue similar a la de los pacientes identificados mediante el uso del puntaje SOFA completo.

**> Rendimiento para el cribado de la evaluación de la insuficiencia orgánica secuencial rápida vs. evaluación de la insuficiencia orgánica secuencial vs. SRIS**

Estudios posteriores han destacado la necesidad del uso cuidadoso de las herramientas para diferentes poblaciones de pacientes. Como herramienta de detección para los pacientes del departamento de emergencias, muchos estudios han demostrado peor rendimiento del qSOFA en comparación con el SRIS para la identificación de la sepsis. Como herramienta de estratificación del pronóstico de riesgo de los pacientes de UCI, el puntaje SOFA predijo mejor la mortalidad. Una revisión sistemática halló resultados similares y los criterios SRIS tuvieron mejor sensibilidad pero peor

especificidad para la detección de la sepsis entre los pacientes de urgencias, UCI y salas de hospital.

### **Epidemiología**

En EE. UU. actualmente hay aproximadamente 1.7 millones de casos de sepsis anuales, con una tendencia creciente todos los años.

*Hay casi 250.000 muertes por año debido a la sepsis, y es la principal causa de muerte en las UCI no cardíacas.*

De los pacientes sépticos admitidos en UCI en todo el mundo, las **fuentes** de infección más comunes son los *pulmones* (64%), el abdomen (20%), el *torrente sanguíneo* (15%) y el *tracto urinario* (14%).

De los **organismos** aislados, el 62 % eran bacterias *gramnegativas*; el 47% bacterias *grampositivas* y el 19% *hongos*. El organismo grampositivo más común es el *Staphylococcus aureus* (20%), y los aislamientos gramnegativos más comunes son *Pseudomonas* (20%) y *Escherichia coli* (16%).

Muchos factores están asociados con mayor riesgo de mortalidad en pacientes con sepsis y shock séptico: cirugía de urgencia, trauma, traslado del piso del hospital, presencia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, cáncer, insuficiencia cardíaca, inmunosupresión, cirrosis, ventilación mecánica previa o hemodiálisis.

### **Fisiopatología**

La fisiopatología subyacente al estado séptico es compleja. No está claro por qué algunos pacientes tienen una respuesta inmune productiva para combatir la infección mientras que otros se

deterioran y llegan a un estado desregulado. Se ha investigado el papel de varios mediadores celulares , especialmente el factor de necrosis tumoral- $\alpha$  y la interleucina-1, que pueden reproducir los síntomas de la sepsis cuando se administran de forma exógena.

Antes se pensaba que la sepsis era el resultado de una “*tormenta de citocinas*” de estos mediadores pero se ha demostrado que la liberación de mediadores *proinflamatorios* también va acompañada de mediadores *antiinflamatorios*. También se sabe que la administración exógena de lipopolisacárido produce daño endotelial y desprendimiento del glucocálix endotelial. Este mecanismo lleva a la hiperpermeabilidad y la formación de edema observados en la sepsis.

Los lipopolisacáridos también provocan la liberación de óxido nítrico de las células endoteliales dañadas, lo que conduce a la dilatación arterial patológica e hipoperfusión. Por el contrario, los inhibidores exógenos de la óxido nítrico sintasa inducible parecen revertir la vasodilatación patológica en modelos animales.

### **Manifestaciones clínicas del sistema de órganos**

*Los signos y síntomas que aparecen en la sepsis suelen involucrar a múltiples sistemas de órganos.*

La liberación profunda de varios mediadores inflamatorios durante la sepsis conduce a la falla sistémica multiorgánica. Por lo tanto, la sepsis debe manejarse como un **trastorno sistémico**.

#### **> Cardiovascular**

La dilatación arterial y la dilatación venosa patológicas conducen a hipotensión, que puede ser profunda. Por otra parte, hasta en el

60% de los pacientes sépticos se observa depresión miocárdica. El mecanismo exacto de esta miocardiopatía séptica no está claro. Con frecuencia se observan niveles de troponina sérica levemente elevados, pudiendo estar vinculados con la gravedad de la sepsis.

### **> Pulmonar**

La lesión pulmonar mediada por citocinas da como resultado un aumento de la permeabilidad del endotelio de los vasos alveolares y capilares., causando edema pulmonar no cardiogénico, que altera la oxigenación y la ventilación. El desarrollo de hipoxia y acidosis metabólica resulta en taquipnea significativa. La incidencia del síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) en pacientes con sepsis es del 7%. Es muy importante el monitoreo cuidadoso de los parámetros respiratorios para identificar a los pacientes que requieren ventilación mecánica debido a la fatiga de los músculos respiratorios.

### **> Renal**

La insuficiencia renal aguda (IRA) relacionada con la sepsis contribuye significativamente a la morbilidad y mortalidad de la sepsis. Los factores de riesgo de desarrollar IRA son la edad avanzada, la enfermedad renal crónica y la enfermedad cardiovascular. La fisiopatología es multifactorial, incluyendo cambios hemodinámicos, disfunción endotelial, inflamación parenquimatosa renal y obstrucción de los túbulos con células necróticas y detritos.

La reanimación rápida con volumen para prevenir la hipotensión y la evitación de agentes nefrotóxicos, como las sustancias de contraste intravenoso, pueden ayudar a mitigar el riesgo de desarrollar IRA.

Una vez desarrollada la IRA son necesarios e importantes la dosificación adecuada de los medicamentos, la evitación de la sobrecarga de volumen mediante el uso de diuréticos, y el manejo cuidadoso de los electrolitos. En los pacientes que requieren terapia de reemplazo renal parece ser beneficioso el inicio temprano de esta terapia.

### **> Hematológico**

Las manifestaciones hematológicas primarias son anemia, leucocitosis, neutropenia, trombocitopenia y coagulación intravascular diseminada (CID). La inhibición de la trombopoyesis y el daño plaquetario inmunológico son responsables de la trombocitopenia observada en ausencia de CID. La anemia es secundaria a la inflamación, hay acortamiento de la supervivencia de las células sanguíneas y hemólisis en el contexto de la CID.

La CID se diagnostica por la trombocitopenia y la prolongación del tiempo de protrombina o del tiempo de tromboplastina parcial activada. La CID en la sepsis puede presentarse como sangrado de múltiples sitios o trombosis de vasos sanguíneos pequeños y medianos. En ausencia de sangrado, la coagulopatía puede ser controlada junto con el tratamiento del trastorno subyacente. En los pacientes con sangrado de múltiples sitios se debe considerar el reemplazo de plaquetas y del factor de coagulación.

### **> Gastrointestinal**

La insuficiencia hepática es una complicación poco común pero significativa del shock séptico, que ocurre en menos del 2% de los pacientes sépticos, con un marcado impacto en la morbilidad. La disfunción hepática séptica se diagnostica por un aumento en la



concentración de bilirrubina,  $>2$  mg/dl y coagulopatía con razón internacional normalizada (RIN)  $>1,5$ . Fisiopatológicamente, se atribuye a factores hemodinámicos, celulares, moleculares y cambios inmunológicos que conducen a la hipoxia parenquimatosa.

Las manifestaciones clínicas incluyen la hepatitis hipóxica, la colestasis inducida por sepsis, las coagulopatías y la hiperamonemia, causando encefalopatía hepática.

### > **Endócrina**

La hiperglucemia es común en pacientes sépticos y se atribuye a la elevación inducida por el estrés de glucagón, catecolaminas, cortisol e insulina, combinado con la resistencia de la hormona de crecimiento inducida por la liberación de citocinas.

*En el shock séptico, la glucosa debe ser controlada con frecuencia para mantener la glucemia  $<180$  mg/dl mientras se evita un control demasiado agresivo y los episodios hipoglucémicos asociados.*

Además de la desregulación metabólica, el 8-9% de los pacientes con sepsis grave tienen signos de insuficiencia suprarrenal, pudiendo contribuir aún más a la insensibilidad a las catecolaminas.

Los pacientes sépticos también tienen deficiencia de vasopresina debido al agotamiento de las reservas, aumento de la actividad de la vasopresinasa y la inhibición de la producción de vasopresina mediada por el óxido nítrico. El eje hipotálamo-hipofisario -tiroideo también puede verse afectado durante la sepsis, lo que lleva al hipotiroidismo clínico aparente. Sin embargo, no hay evidencia a favor del tratamiento del hipotiroidismo séptico.

## > **Neurológicas**

La encefalopatía séptica es una manifestación común de la sepsis grave y del shock séptico. Los síntomas pueden incluir cambios en el estado mental, alteración en el ciclo de sueño/vigilia, desorientación, agitación y alucinaciones. El estado mental alterado puede ser el único signo de presentación en pacientes geriátricos. Los déficits focales no son típicos de la encefalopatía séptica y deben ser evaluados con neuroimágenes y estudios para accidentes cerebrovasculares.

La convulsión es una complicación rara de la encefalopatía séptica y puede ser diagnosticada mediante el monitoreo electroencefalográfico. En caso de alteraciones significativas del estado mental, algunos pacientes pueden requerir intubación endotraqueal para proteger las vías respiratorias. Otras causas reversibles de encefalopatía □ hipoxemia, hipercapnia, hipoglucemia, hiponatremia o hipernatremia, toxicidad por fármacos, hiperamonemia e insuficiencia tiroidea □ deben ser rápidamente evaluadas y descartadas.

### **Manejo de la sepsis y del shock séptico**

#### > ***Era de la terapia temprana dirigida por objetivos***

En 2001 se publicó un ensayo histórico que demostró un beneficio en la mortalidad de *"la primera terapia dirigida por objetivos (PTDO)"*, que utilizaba un algoritmo de reanimación con líquidos, transfusión de sangre, vasopresores e inotrópicos, dirigidos por objetivos hemodinámicos específicos de PAM, presión venosa central y saturación de oxígeno venoso mixto. Este ensayo marcó el comienzo de una era de atención de la sepsis en la que los catéteres de la arteria pulmonar se colocaban de forma rutinaria en

la mayoría de los pacientes sépticos para controlar estos parámetros.

Ensayos más recientes no han podido replicar los resultados de la PTDO, y la práctica de reanimación algorítmica han caído en desuso en su mayoría. Sin embargo, muchos de los principios de la reanimación con líquidos y objetivos hemodinámicos siguen vigentes, lo que se refleja en las pautas de la Surviving Sepsis Campaign (Campaña Sobrevivir a la Sepsis).

### **> Detección y diagnóstico**

*Si la sospecha de sepsis es elevada según los criterios de detección (qSOFA o SRIS) y el cuadro clínico, el manejo inicial no debe retrasarse mientras se esperan los resultados de los estudios de diagnóstico.*

Los **cultivos de sangre** deben extraerse rápidamente y se deben recoger muestras para urocultivos si hay sospecha de infección urinaria. Las imágenes generalmente incluyen una radiografía de tórax para descartar el desarrollo de neumonía. Pueden requerirse imágenes adicionales, como la tomografía computarizada abdominal ante la sospecha de un proceso intraabdominal (por ej., diverticulitis, absceso). Los niveles de procalcitonina pueden medirse tempranamente, no para usarlos como criterio diagnóstico sino para guiar luego la suspensión de antibióticos para ciertas infecciones.

### **> Antibióticos y control de focos**

Los estudios de observación han sugerido que el inicio temprano de la terapia antibiótica puede conseguir mejores resultados, y esta idea se ha incorporado a la *Surviving Sepsis Guide* para la sepsis,

teniendo como objetivo iniciar los antibióticos dentro de la **primera hora** de la presentación. Existe la preocupación de que estos datos no sean sólidos y que esta guía lleve a una utilización generalizada inadecuada de los antibióticos.

Cuando exista una sospecha firme de sepsis, se deben obtener cultivos e iniciar una terapia con antibióticos de amplio espectro para cubrir empíricamente un rango de patógenos probables, dependiendo de las comorbilidades y la presentación del paciente.

*En la mayoría de los pacientes, los antibióticos deben dirigirse a las bacterias grampositivas y gramnegativas.*

En aquellos con un proceso **intraabdominal**, también deben estar cubiertos los gérmenes anaeróbicos. En pacientes con *inmunodeficiencias o inmunosupresión*, pueden estar indicados los antifúngicos y/o las terapias antivirales. La terapia antimicrobiana debe basarse en los resultados de los cultivos. Se ha demostrado que las mediciones seriadas de procalcitonina guían con éxito el cese de la terapia antibiótica para reducir la exposición acumulativa.

Si es posible, hay que abordar el origen de la infección. El paciente debe ser examinado en busca de un foco localizado (por ej., úlcera por presión infectada o sitio eritematoso del catéter vascular. El manejo puede incluir la eliminación de dispositivos invasivos (por ej., catéteres de diálisis, dispositivos ortopédicos infectados o marcapasos) o la evacuación quirúrgica de abscesos intraabdominales.

### **> Reanimación con líquidos**

*Los estudios de observación han demostrado que la reducción de la duración de la hipotensión en pacientes sépticos se asocia con una disminución de la mortalidad en el shock séptico.*

La premisa de la reanimación con líquidos es aumentar el gasto cardíaco y la PAM para combatir la vasodilatación patológica. La Surviving Sepsis Campaign recomienda un bolo de líquido inicial de 30 ml/kg. Para la mayoría de los pacientes, probablemente esta cantidad sea adecuada. Sin embargo, hubo dudas en cuanto a que ese volumen puede ser excesivo para muchos pacientes.

Estudios observacionales han demostrado que la **administración de un volumen excesivo** se asocia con mayor mortalidad, que podría deberse al edema pulmonar asociado, con requerimiento de ventilación mecánica prolongada y empeoramiento de la lesión renal. En un esfuerzo por evitar la reanimación excesiva, se han utilizado varias medidas para predecir la respuesta al volumen, definida como el aumento del gasto cardíaco de un paciente con líquido adicional.

La ecocardiografía y la ecografía a la cabecera del paciente han surgido como las herramientas más confiables, con un aumento en el monóxido de carbono antes y después de un “minibolo” de 100-250 ml funcionando como un indicador confiable.

La variación del diámetro de la vena cava inferior durante la inspiración es un predictor preciso de la respuesta al volumen en pacientes con ventilación mecánica, aunque hay pruebas contradictorias en pacientes con respiración espontánea. Del mismo modo, en pacientes con ventilación mecánica en condiciones

específicas se puede usar la variación de la presión del pulso (VPP) en el trazado de la línea arterial. Para aquellos con ritmo sinusal y ventilados mecánicamente con volúmenes corrientes >8 ml/kg (peso corporal ideal), un VPP del 12% es predictivo de la capacidad de respuesta al líquido.

### > **Presión arterial objetivo**

Los datos retrospectivos han sugerido una asociación entre la **PAM <85** y el aumento progresivo del riesgo de mortalidad y daño renal. El único ensayo aleatorizado grande de 2 objetivos de presión arterial en pacientes con shock séptico intentó comparar el efecto de una PAM objetivo más baja (65–70) en comparación con un objetivo más elevado (80–85) y no halló beneficio en la mortalidad de uno vs. el otro. Sin embargo, un análisis preespecificado post hoc del mismo ensayo demostró un significativo aumento de la lesión renal en aquellos con hipertensión crónica preexistente y el mantenimiento en la PAM objetivo más baja.

Por otro lado, hubo más arritmias cardíacas en el grupo de PAM más elevada, en gran parte debido al uso probable de catecolaminas en dosis elevadas en ese brazo del ensayo clínico. Por lo tanto, puede ser prudente mantener una PAM objetivo relativamente más elevada en los pacientes con shock séptico, aunque las observaciones retrospectivas son limitantes y no se puede recomendar un umbral específico que se ajuste a todos los pacientes.

Por otra parte, se necesitan con urgencia ensayos aleatorizados que aborden este tema. Cabe destacar que las guías para sobrevivientes de la sepsis recomiendan una PAM objetivo de al menos 65 mm Hg para titular el apoyo vasopresor.

## > **Elección del vasopresor**

*En el shock séptico se deben usar vasopresores para mantener la presión arterial durante y después de la reanimación con líquidos.*

Históricamente, se recomendaba que los vasopresores fueran utilizados como el agente de elección inicial para el manejo de la presión arterial en el shock séptico. Sin embargo, los ensayos aleatorizados que compararon la **dopamina** con la **norepinefrina** como agente inicial, mostraron una mayor incidencia de taquiarritmia y mayor mortalidad con la dopamina en comparación con la norepinefrina. Por lo tanto, la *Surviving Sepsis Campaign* ha recomienda el uso de la **norepinefrina** como agente de primera línea.

La epinefrina se comparó con la norepinefrina como agente inicial y no reveló una diferencia en la mortalidad; sin embargo, la epinefrina se asoció con mayor taquicardia y acidosis láctica. En concreto, en un paciente séptico con hipotensión y signos de miocardiopatía y disfunción cardiaca derecha, se puede agregar epinefrina para beneficio inotrópico y, si el gasto cardíaco es insuficiente, para mantener la perfusión.

La **vasopresina** es una molécula no catecolamínica que actúa directamente sobre los receptores V1 y V2. También se comparó con la norepinefrina y no mostró un beneficio en la mortalidad general; sin embargo, el subgrupo de pacientes con shock séptico “menos grave” mostró una mortalidad ligeramente menor.

Además de las vías de las catecolaminas y la vasopresina, se ha demostrado la modulación de la vía de la **renina-angiotensina-**

**aldosterona** como un medio para aumentar sinérgicamente la presión arterial y reducir los requerimientos de catecolaminas. Se ha demostrado que la angiotensina II exógena aumenta las PAM y disminuye los requerimientos de catecolaminas en pacientes con shock séptico, con dosis elevadas de vasopresores, y demostró un buen perfil de seguridad.

*Teniendo en cuenta los datos actuales disponibles, la norepinefrina sigue siendo el agente de primera línea para el control inicial de la presión arterial en el shock séptico.*

Sin embargo, los vasopresores en dosis elevadas, especialmente las catecolaminas en equivalentes de norepinefrina de  $\geq 0,8$  mg/kg/min, se han asociado con un 50% de mortalidad a los 30 días y casi un 80% a los 90 días. Por lo tanto, hay un impulso muy necesario para el uso temprano de complementos ahorradores de catecolaminas multimodales junto con los vasopresores (tanto vasopresina como angiotensina II) en este sentido.

**> Terapias complementarias: esteroides, vitamina C y tiamina**

Se han investigado varias terapias complementarias para combatir la respuesta desregulada del cuerpo a la sepsis. Los **esteroides sistémicos** han sido evaluados en varios ensayos aleatorizados; pero los resultados de estos ensayos no han sido consistentemente beneficiosos en la mortalidad. Más recientemente, el ensayo ADRENAL evaluó el efecto de la infusión continua de hidrocortisona en pacientes con shock séptico y no halló un beneficio en comparación con el placebo.



El ensayo APROCCHSS mostró escaso beneficio en la mortalidad con la administración de hidrocortisona en bolo cada 6 horas junto con la administración diaria de fludrocortisona oral.

El **ácido ascórbico** (vitamina C) ha llamado la atención como un antioxidante que puede mejorar la respuesta desregulada a la sepsis. Un pequeño estudio retrospectivo de antes y después evaluó el efecto de un cóctel de ácido ascórbico con tiamina e hidrocortisona y comprobó resultados prometedores.

Un ensayo prospectivo aleatorizado demostró la disminución de los requisitos de vasopresores y de la mortalidad en pacientes que recibieron bolos de ácido ascórbico. El ensayo CITRIS-ALI investigó el papel del ácido ascórbico en los puntajes de disfunción orgánica en pacientes con sepsis y SDRA y no mostró una diferencia significativa.