Medicina Intensiva 50 (2026) 502448

medicina *intensiva*

http://www.medintensiva.org/

ARTÍCULO ESPECIAL

Declaración de consenso sobre la definición, criterios diagnósticos y tratamiento de *shock* séptico refractario utilizando una metodología Delphi

David Andaluz-Ojeda[a,b,*], **Ricard Ferrer**[c,d], **José Garnacho-Montero**[e], **Emilio Maseda-Garrido**[f,g] y **Ana Ochagavía**[h]

[a] *Servicio de Medicina Intensiva, Complejo Asistencial Universitario de Palencia, Palencia, España*
[b] *Grupo de Investigación Biomédica en Cuidados Críticos (BIOCRITIC), Universidad de Valladolid, Valladolid, España*
[c] *Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Vall d'Hebron; Grupo de Investigación SODIR, Vall d'Hebron Institut Recerca (VHIR), Barcelona, España*
[d] *Departamento de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España*
[e] *Unidad Clínica de Cuidados Intensivos, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España*
[f] *Servicio de Anestesiología y Reanimación, Hospital Quirónsalud Valle del Henares, Torrejón de Ardoz, Madrid, España*
[g] *Departamento de Farmacología y Toxicología, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España*
[h] *Servicio de Medicina Interna Intensiva, Hospital Universitari de Bellvitge, L' Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España*

Recibido el 7 de octubre de 2025; aceptado el 22 de febrero de 2026
Disponible en Internet el 26 de marzo de 2026

PALABRAS CLAVE
Shock séptico refractario;
Sepsis;
Delphi;
Agentes vasopresores;
Hidrocortisona;
Ácido láctico;
Ecocardiografía;
Cuidados intensivos

Resumen El *shock* séptico refractario (SSR) es una afección crítica dentro del espectro de la sepsis, caracterizada por una respuesta insuficiente a la reanimación hemodinámica estándar. Ante la falta de una definición operativa consensuada, se realizó un estudio de consenso utilizando metodología Delphi. Participaron 30 expertos en sepsis y hemodinámica. Se evaluaron afirmaciones relacionadas con definición, criterios diagnósticos y estrategias de tratamiento del SSR. Se alcanzó consenso en 23 de 28 afirmaciones, permitiendo definir el SSR como una entidad clínica caracterizada por hipotensión persistente y signos de hipoperfusión durante más de una hora, a pesar de un tratamiento inicial optimizado. Se consensuó el uso de hidrocortisona, la inclusión de lactato elevado como marcador de hipoperfusión, la utilidad de la monitorización hemodinámica avanzada y la ecocardiografía y se valoraron recomendaciones generales sobre el uso de vasopresores combinados. Este estudio sienta las bases para futuras investigaciones y algoritmos clínicos.
© 2026 Elsevier España, S.L.U. y SEMICYUC. Se reservan todos los derechos, incluidos los de minería de texto y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: dandaluz@saludcastillayleon.es (D. Andaluz-Ojeda).

https://doi.org/10.1016/j.medin.2026.502448
0210-5691/© 2026 Elsevier España, S.L.U. y SEMICYUC. Se reservan todos los derechos, incluidos los de minería de texto y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

KEYWORDS
Refractory septic shock;
Sepsis;
Delphi;
Vasopressor agents;
Hydrocortisone;
Lactic acid;
Echocardiography;
Critical care

Consensus statement on the definition, diagnostic criteria, and treatment of refractory septic shock using a Delphi methodology

Abstract Refractory septic shock is a critical condition within the spectrum of sepsis, characterized by an inadequate response to standard hemodynamic resuscitation. In the absence of a consensus operational definition, a consensus study was conducted using the Delphi methodology. Thirty experts in sepsis and hemodynamics participated. Statements related to the definition, diagnostic criteria, and therapy strategies for RSS were evaluated. Consensus was reached on 23 of 28 statements, allowing RSS to be defined as a clinical entity characterized by persistent hypotension and signs of global hypoperfusion for more than one hour, despite optimized initial treatment. Consensus was reached on the use of hydrocortisone, the inclusion of elevated lactate as a marker of hypoperfusion, the utility of advanced hemodynamic monitoring and echocardiography, and general recommendations on the use of combined vasopressors were evaluated. This study lays the groundwork for future research and clinical algorithms.
© 2026 Elsevier España, S.L.U. y SEMICYUC. All rights are reserved, including those for text and data mining, AI training, and similar technologies.

Introducción

El *shock* séptico representa una fase crítica dentro del continuum de la sepsis asociada a una elevada mortalidad[1]. Se define como un estado de sepsis en el que persisten anomalías circulatorias y metabólicas profundas, evidenciado clínicamente por la necesidad de iniciar precozmente soporte vasopresor para mantener una presión arterial media (PAM) $\geq$ 65 mmHg tras una adecuada resucitación con líquidos, y un nivel de lactato sérico > 2 mmol/l (18 mg/dl) sin hipovolemia[2]. Su incidencia está aumentando a nivel mundial y afecta aproximadamente entre el 30-44% de los pacientes con sepsis (prevalencia de 3/10.000-5/10.000), con una mortalidad hospitalaria estimada $\geq$ 40%[2] y una mortalidad estimada del 47-63% en casos con $\geq$ 2 disfunciones orgánicas[3,4].

Dentro de este espectro clínico, el *shock* séptico refractario (SSR) representa una situación crítica, caracterizada por la falta de respuesta adecuada a las medidas estándar de reanimación hemodinámica. Sin embargo, no existe una definición operativa universalmente aceptada que permita identificar de forma homogénea a estos pacientes en la práctica clínica ni en los ensayos clínicos[5,6].

En la literatura, se emplean indistintamente términos para describir estas presentaciones de *shock* séptico, como «*shock* séptico refractario» (SSR) o «resistencia a las catecolaminas», que se utilizan independientemente de la dosis y tipo de vasopresor administrada al paciente o incluso de la combinación de $\geq$ 2 agentes vasoactivos. Sin embargo, es fundamental definir los conceptos y criterios diagnósticos tanto para SSR como para resistencia a catecolaminas[7].

La ausencia de una definición clara dificulta la comparación de estudios, estandarizar criterios para la inclusión de pacientes en ensayos clínicos y genera heterogeneidad en la práctica clínica, entre otras. Además, puede conducir a intervenciones tardías o inadecuadas, disminuyendo la eficacia de estrategias terapéuticas. La identificación temprana del SSR permitiría una intervención más dirigida, incluyendo el uso racional de vasopresores alternativos, tratamientos adyuvantes y/o dispositivos de soporte hemodinámico[8–10].

El presente trabajo tiene como objetivo elaborar un documento de consenso destinado a identificar aspectos clave relacionados con la definición, el diagnóstico y el manejo del SSR. Esta estandarización busca favorecer una identificación más precisa de los pacientes para mejorar el conocimiento epidemiológico de la enfermedad, optimizar la selección de casos en ensayos clínicos y facilitar el desarrollo e implementación de nuevas estrategias terapéuticas.

Metodología

Diseño del estudio

El estudio se realizó utilizando la metodología Delphi adaptada en 2 rondas, con el objetivo de alcanzar consenso sobre la estandarización de aspectos clave sobre la definición, diagnóstico y manejo del SSR.

El método Delphi es una herramienta de investigación social cuyo propósito es alcanzar una opinión colectiva fiable a partir de un grupo de expertos[11]. Los participantes deben ser consultados al menos en 2 ocasiones sobre la misma temática, permitiéndoles emitir de nuevo sus respuestas tras conocer las opiniones del resto de panelistas. Se garantiza el anonimato de las respuestas y no existe coincidencia temporal ni presencial entre los participantes. La comunicación de la información se canaliza a través del comité científico del estudio, que determina los datos que se comparten con los panelistas[11].

Un comité científico asesor, integrado por 5 expertos (4 especialistas en medicina intensiva y un especialista en anestesiología y reanimación) miembros activos de sus respectivas sociedades científicas, con amplia trayectoria asistencial, docente e investigadora en el campo de la sepsis y hemodinámica presentando un índice H > 20 en dichos campos), se encargó de diseñar y validar el contenido del

cuestionario Delphi, validar los resultados del análisis agregado, y elaborar y validar el documento final.

El panel de expertos estuvo formado por 30 especialistas expertos en sepsis y hemodinámica.

La elaboración y redacción de este manuscrito se han realizado siguiendo las directrices de la EQUATOR Network con las recomendaciones de la guía RIGHT-Statement (Reporting Items for practice Guidelines in HealThcare) y la herramienta Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation (AGREE-II) (tablas 1 y 2 del material suplementario).

Cuestionario de estudio

El cuestionario se diseñó a partir de una búsqueda de literatura dirigida, realizada en la base de datos Medline, PubMed (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/), para identificar aspectos relevantes del estudio. Se aplicaron filtros MeSH y automáticos para limitar los resultados a publicaciones de los últimos 10 años, estudios en humanos y adultos (mayores de 19 años), para obtener una visión actualizada y relevante de la literatura disponible (tabla 3 del material suplementario). A partir de esta información, se desarrolló el cuestionario con 28 afirmaciones, en las que no hubo consenso se redefinió el enunciado y se eliminaron 5 preguntas por falta de evidencia científica para la 2.ª ronda, aunque se habían incluido en la 1.ª ronda para valorar la percepción clínica de los expertos. El cuestionario fue validado mediante una revisión semántica para garantizar la consistencia terminológica, así como una evaluación de la relevancia de cada ítem.

Cada afirmación debía valorarse según el grado de conformidad con las siguientes opciones: «Muy de acuerdo», «De acuerdo», «Poco de acuerdo» y «En desacuerdo». Las afirmaciones se organizaron en 3 apartados: bloque 1: Definición del SSR (7 afirmaciones); bloque 2: Criterios diagnósticos del SSR (7 afirmaciones), y bloque 3: Estrategia terapéutica del SSR (14 afirmaciones). Debido a problemas técnicos, los resultados de la pregunta 12 del bloque 3 no se obtuvieron. Se programó el cuestionario a través de la herramienta de formularios de Google® (https://docs.google.com/forms/u/0/).

Selección del panel de expertos

El panel de expertos se componía de 30 profesionales implicados en el manejo del SSR en España, compuesto por 20 médicos intensivistas y 10 anestesiólogos. El estudio Delphi fue a doble ciego para los panelistas. En el contexto Delphi, «doble ciego» indica que los panelistas desconocen la identidad y respuestas individuales de los demás participantes, garantizando anonimato entre ellos. El equipo coordinador conoce la identidad de los panelistas únicamente para la gestión logística, sin influir en sus respuestas ni análisis individual.

Los panelistas fueron seleccionados por el comité científico asesor. Para su elección, se consideraron criterios rigurosos como su trayectoria profesional, la relevancia y volumen de sus publicaciones científicas, su participación en proyectos de investigación, y su vinculación con hospitales de reconocido prestigio (tabla 4 y figura 1 del material suplementario).

Se envió una invitación que describía el objetivo del estudio y el proceso Delphi. Tras aceptar participar, los expertos recibieron un enlace para acceder al cuestionario Delphi, con la opción de retirarse en cualquier momento.

Rondas del cuestionario Delphi

La 1.ª ronda tuvo lugar el 10 de diciembre del 2024, respondiendo del 12 de diciembre al 8 de enero, y la 2.ª ronda el 26 de febrero del 2025, desde el 3 de marzo al 10 de marzo. El cuestionario se respondió virtualmente de forma anónima.

Tras analizar los datos obtenidos en la 1.ª ronda, se eliminaron aquellos ítems que habían alcanzado el consenso. Para la 2.ª ronda, se envió a todos los encuestados el cuestionario Delphi actualizado, junto con un resumen de los resultados de la 1.ª ronda, permitiéndoles modificar sus respuestas en función del juicio general expresado por el panel de expertos.

El comité asesor revisó los resultados de la 1.ª y 2.ª ronda, tras el desarrollo de las mismas (fig. 2 material suplementario).

Análisis de los datos

Se consideró alcanzado el consenso cuando al menos el 75% de los panelistas emitieron la misma respuesta. En ausencia de una mayoría absoluta para una única categoría, se acordó agrupar las respuestas en «Muy de acuerdo» y «De acuerdo» por un lado, y «Poco de acuerdo» y «En desacuerdo» por otro.

Resultados

La tasa de respuesta obtenida por parte de los 30 especialistas fue del 100% en las 2 rondas del estudio Delphi. En la tabla 1 se presentan las afirmaciones del primer cuestionario, así como los resultados de consenso de la 1.ª ronda y en la tabla 2 las afirmaciones del segundo cuestionario, así como los resultados de la 2.ª ronda.

En la 1.ª ronda (tabla 1) se alcanzó el nivel de acuerdo para 13 afirmaciones sobre las 28 afirmaciones incluidas inicialmente (46,4%). Las afirmaciones consensuadas no se incluyeron en la 2.ª ronda. De las afirmaciones sin consenso, 5 fueron eliminadas y las 10 restantes se reformularon. En la 2.ª ronda (tabla 2) se alcanzó el nivel de acuerdo para 9 afirmaciones sobre 10 (90%). Globalmente tras las 2 rondas, se alcanzó el nivel de acuerdo en 22 afirmaciones (95,6%).

Definición del *shock* séptico refractario

En la 1.ª ronda se alcanzó consenso en 5 de las 7 afirmaciones. Los expertos estuvieron de acuerdo en que el SSR es una entidad clínica que necesita una estrategia de tratamiento diferencial (100% de los expertos), así como en la necesidad de considerar la persistencia del cuadro (76,7%), junto con la presencia de hipoperfusión (96,6%), hipotensión (80%) y fallo de uno o más órganos (80%) dentro de la definición del perfil de un paciente con SSR.

No se alcanzó consenso en cuanto a si un paciente con SSR es un paciente que no responde a 1.ª Línea, pero puede

Tabla 1 Resultados del consenso en las afirmaciones obtenidas por los panelistas en la primera ronda

#	Afirmaciones	Ronda 1 Resultado
Definición del shock *séptico refractario*		
1	El SSR es una entidad clínica que necesita una estrategia de tratamiento diferencial	Consenso
2	Un paciente con SSR es un paciente que no responde a 1ª Línea (tratamiento optimizado —aporte de volumen con precarga optimizada*, antibiótico adecuado, control adecuado del foco y en tratamiento de soporte con noradrenalina—) pero puede responder a una 2.ª y 3.ª Línea	No consenso
3	Un paciente con SSR es un paciente que no responde a 1ª Línea (tratamiento optimizado) ni a la 2.ª Línea, pero puede responder a una 3.ª Línea	No consenso
4	Para definir SSR, es necesario que este sea persistente (> 1 h**	Consenso
5	En la definición de SSR es necesario que haya hipoperfusión (determinada por descenso en la saturación venosa central de oxígeno, lactato elevado, livideces, aumento del tiempo de relleno capilar, oliguria, acidosis metabólica, etc.)	Consenso
6	En la definición de SSR es necesario que haya hipotensión (PAM < 65 mmHg)	Consenso
7	El SSR debe asociar disfunción de uno o más órganos más allá de la hipotensión	Consenso
Criterios diagnósticos del shock *séptico refractario*		
1	La dosis de noradrenalina base para considerar SSR es: 1A: < 0,25 μg/kg/min; 1B: 0,25-0,5 μg/kg/min; 1C:0,5-1 μg/kg/min; 1D: > 1 μg/kg/min	No consenso
2	Para considerar SSR el paciente ha tenido que recibir previamente hidrocortisona a las dosis recomendadas (200 mg/día, administrada en dosis de 50 mg/6 h o como infusión continua)	No consenso
3	Para considerar SSR el paciente tiene que estar recibiendo un segundo vasopresor	No consenso
4	Para considerar SSR hay que descartar la presencia de disfunción cardiaca[a]	No consenso
5	Para considerar SSR las cifras de lactato en sangre como marcador de hipoperfusión sistémica deben ser: 5A: 2-3 mmol/l; 5B: > 3 mmol/l; 5C: > 4 mmol/l; 5D: no se considera el lactato como un factor determinante	No consenso
6	Se considera *shock* refractario si no se alcanza en 2 h un aclaramiento de lactato de: 6A: < 10%; 6B: 10-20%; 6C: > 20%; 6D: no se considera el aclaramiento del lactato como un factor determinante	No consenso
7	Para considerar SSR el tiempo de relleno capilar debe ser > 3 s	No consenso
Estrategia terapéutica del shock *séptico refractario*		
1	El tratamiento multimodal (combinación de 2 o más vasopresores) es una estrategia terapéutica óptima para el manejo del SSR	Consenso
2	Todo paciente con SSR tiene que tener una monitorización contÍnua avanzada (catéter de arteria pulmonar o termodilución transpulmonar)	Consenso
3	La ecocardiografía es una herramienta fundamental en el manejo del SSR	Consenso
4	El paciente con SSR debe estar ingresado en la UCI	Consenso
5	En el SSR siempre debe colocarse un acceso venoso central para administrar vasopresores	Consenso
6	Ante un paciente con SSR, habría que añadir un 2.° y/o un 3.° vasopresor	Consenso
7	En los pacientes con insuficiencia renal el segundo vasopresor de elección sería angiotensina II	No consenso
8	En los pacientes con insuficiencia renal el segundo vasopresor de elección sería vasopresina	Consenso
9	En los pacientes con SSR y disfunción miocárdica con tratamiento inotrópico óptimo el segundo vasopresor de elección sería vasopresina	No consenso
10	En los pacientes con SSR y disfunción miocárdica con tratamiento inotrópico óptimo el segundo vasopresor de elección seria angiotensina II	No consenso
11	En el tratamiento del SSR se debe considerar: 11A: azul de metileno; 11B: purificación sanguínea (hemofiltración de alto volumen, hemoadsorción, plasmaféresis); 11C: vitamina C y/o tiamina; 11D: inmunoglobulinas	No consenso
12	La determinación de copeptina es útil para la individualización del tratamiento vasopresor con vasopresina[b]	—

Tabla 1 (*continuación*)

#	Afirmaciones	Ronda 1 Resultado
13	La determinación de renina es útil para la individualización del tratamiento vasopresor con angiotensina II	No consenso
14	Se debe tener en cuenta si el paciente toma ARA II o IECA para la elección del vasopresor	Consenso

[a] La afirmación 4 del bloque 2 se reformula y se traslada al bloque 3 en la segunda ronda.
[b] La afirmación 12 del bloque 3 se eliminó ya que no se pudieron obtener los resultados por un error técnico.
[*] «precarga optimizada» implica la administración adecuada de fluidos guiada por parámetros dinámicos y respuesta hemodinámica[41].
[**] «persistencia > 1 h» indica la duración continua de hipotensión y signos de hipoperfusión tras optimización de fluidos y vasopresores[42].
ARA II: antagonista del receptor de la angiotensina II; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; PAM: presión arterial media; SSR: *sock* séptico refractario; UCI: unidad de cuidades intensivos.

responder a una 2.ª y 3.ª Línea (66,6%) o que no responde a 1.ª ni 2.ª Línea, pero puede responder a una 3.ª (63,4%).

La afirmación sobre si no responde a 1.ª ni 2.ª Línea, pero puede responder a una 3.ª se eliminó entendiendo que no sería necesario tal nivel de refractariedad. La afirmación sobre si un paciente que no responde a 1.ª Línea puede responder a una 2.ª y 3.ª Línea se reformuló e incluyó en la 2.ª ronda (Un paciente con SSR es aquel que no responde a 1.ª Línea (tratamiento optimizado: precarga adecuada, antibiótico correcto, control del foco y tratamiento con noradrenalina), pero puede responder a otros vasopresores no catecolaminérgicos (vasopresina, angiotensina-II, etc.), alcanzando consenso con un 93,3% de los expertos.

En la tabla 5 y figura 3 del material suplementario se muestra el grado de acuerdo para cada afirmación del bloque 1 según la ronda.

Criterios diagnósticos del *shock* séptico refractario

Respecto a las 7 afirmaciones incluidas en el bloque 2, no se alcanzó consenso en ninguna de ellas tras la 1.ª ronda.

Todas las afirmaciones se reformularon e incluyeron en la 2.ª ronda. Además, la afirmación sobre descartar disfunción cardiaca para optimizar el tratamiento del SSR mediante ecocardiografía o monitorización hemodinámica avanzada se trasladó al bloque 3 puesto que hacía referencia al tratamiento.

En la siguiente ronda se alcanzó consenso en cuanto a la necesidad de recibir hidrocortisona para ser considerado SSR (80% de los expertos), así como considerar la dosis de noradrenalina-base como criterio de definición (90%), que no sea necesario estar recibiendo un segundo vasopresor (86,7%), así como tener en cuenta el nivel de lactato para el diagnóstico de SSR (80%) y la ausencia de descenso de los niveles de lactato como parte de los criterios diagnósticos (80%).

No se alcanzó consenso respecto a que el tiempo de relleno capilar alargado (> 3 s) debiera considerarse un criterio diagnóstico del SSR (46,4% de los expertos).

En la tabla 6 y figura 4 del material suplementario se muestra el grado de acuerdo para cada afirmación del bloque 2 según la ronda. En la tabla 3 se muestran los criterios diagnósticos consensuados.

Estrategia terapéutica del *shock* séptico refractario

De las afirmaciones del bloque 3, se alcanzó consenso tras la 1.ª ronda en 8 de las 14 afirmaciones. El 100% de los expertos estuvo de acuerdo en que el tratamiento multimodal es una estrategia terapéutica óptima para el manejo del SSR, así como el ingreso en la UCI, la colocación de un acceso venoso central para administrar vasopresores y añadir un 2.º y/o un 3.º vasopresor. También se consensuó la necesidad de una monitorización contínua avanzada (76,6% de los expertos), la ecocardiografía como herramienta fundamental (96,7%), la vasopresina como 2.º vasopresor de elección en pacientes con insuficiencia renal (83,3%), y tener en cuenta los tratamientos concomitantes con ARA-II o IECA para la elección del vasopresor (90%). En relación al uso de las terapias adyuvantes, el panel de expertos alcanzó consenso en la no utilización de las inmunoglobulinas de forma general en el tratamiento del SSR (80%).

No se alcanzó consenso en el resto de las afirmaciones. Las afirmaciones sobre la angiotensina-II como elección en insuficiencia renal y la renina como biomarcador para el tratamiento con angiotensina-II se reformularon y se incluyeron en la 2.ª ronda. Las demás se eliminaron por no existir suficiente evidencia científica publicada para responder a estas cuestiones.

En la 2.ª ronda, el 90% de los expertos estuvo de acuerdo en descartar la presencia de disfunción cardíaca para optimizar el tratamiento y en que la angiotensina-II podría tener un efecto protector renal frente a noradrenalina-base en los pacientes con insuficiencia renal, mientras que el 96,7% de los expertos también consideraba que, si dispusiera de la determinación de renina de urgencia, la utilizaría para identificar a los pacientes que se beneficiarían del tratamiento vasopresor con angiotensina-II.

En la tabla 7 y figura 5 del material suplementario se muestra el grado de acuerdo para cada afirmación del bloque 2 según la ronda. La figura 1 muestra el algoritmo de tratamiento consensuado.

Discusión

Este estudio Delphi representa el primer esfuerzo documentado de consenso entre expertos en el paciente crítico para acordar una definición operativa, criterios diagnósticos y estrategias de manejo del SSR, respondiendo al

Tabla 2 Resultados del consenso en las afirmaciones obtenidas por los panelistas en la segunda ronda

#	Afirmaciones	Ronda 2 Resultado
Definición del shock *séptico refractario*		
-	El SSR es una entidad clínica que necesita una estrategia de tratamiento diferencial	N/A
1	Un paciente con SSR es un paciente que no responde a 1.ª Línea (tratamiento optimizado —precarga optimizada*, antibiótico correcto, control adecuado del foco y en tratamiento con noradrenalina—) pero puede responder a otros vasopresores no catecolaminérgicos (vasopresina, angiotensina II, etc.)[a]	Consenso
-	Un paciente con SSR es un paciente que no responde a 1.ª Línea (tratamiento optimizado) ni a la 2.ª Línea, pero puede responder a una 3.ª Línea	Eliminada Ronda 1
-	Para definir SSR, es necesario que este sea persistente (> 1 h**)	N/A
-	En la definición de SSR es necesario que haya hipoperfusión (determinada por descenso en saturación venosa central de oxígeno, lactato, elevado, livideces, aumento del tiempo de relleno capilar, oliguria, acidosis metabólica, etc.)	N/A
-	En la definición de SSR es necesario que haya hipotensión (PAM < 65 mmHg)	N/A
-	El SSR debe asociar disfunción de uno o más órganos más allá de la hipotensión	N/A
Criterios diagnósticos del shock *séptico refractario*		
1	La dosis de noradrenalina por si sola debe ser considerada como criterio de definición de SSR[a]	Consenso
2	Para considerar SSR, el paciente debe recibir hidrocortisona como recomienda la SSC[a]	Consenso
3	En la definición de SSR no es necesario estar recibiendo un 2.° vasopresor[a]	Consenso
-	Para optimizar el tratamiento del SSR hay que descartar la presencia de disfunción cardíaca (ej.: disminución de la FEVI < 45-50% diagnosticada mediante ecocardiografía o sistemas de monitorización hemodinámica avanzada)[b]	Trasladada al bloque 3
4	El nivel de lactato debe formar parte del diagnóstico/definición del SSR[a]	Consenso
5	La ausencia de descenso de los niveles de lactato debería formar parte de los criterios diagnósticos del SSR[a]	Consenso
6	El tiempo de relleno capilar alargado (> 3 s) debe considerarse un criterio diagnóstico del SSR[a]	No consenso
Estrategia terapéutica del shock *séptico refractario*		
-	El tratamiento multimodal (combinación de 2 o más vasopresores) es una estrategia terapéutica óptima para el manejo del SSR	N/A
-	Todo paciente con SSR tiene que tener una monitorización contínua avanzada (catéter de arteria pulmonar o termodilución transpulmonar)	N/A
-	La ecocardiografía es una herramienta fundamental en el manejo del SSR	N/A
-	El paciente con SSR debe estar ingresado en la UCI	N/A
-	En el SSR siempre debe colocarse un acceso venoso central para administrar vasopresores	N/A
-	Ante un paciente con SSR, habría que añadir un 2.° y/o un 3.° vasopresor.	N/A
1	La angiotensina II podría tener un efecto protector renal frente a noradrenalina en los pacientes con insuficiencia renal[a]	Consenso
-	En los pacientes con insuficiencia renal el segundo vasopresor de elección sería vasopresina	N/A
-	En los pacientes con SSR y disfunción miocárdica con tratamiento inotrópico óptimo el segundo vasopresor de elección sería vasopresina	Eliminada Ronda 1
-	En los pacientes con SSR y disfunción miocárdica con tratamiento inotrópico óptimo el segundo vasopresor de elección seria angiotensina II	Eliminada Ronda 1
-	En el tratamiento del SSR se debe considerar: 11A: azul de metileno; 11B: purificación sanguínea (hemofiltración de alto volumen, hemoadsorción, plasmaféresis); 11C: vitamina C y/o tiamina; 11D: inmunoglobulinas	Eliminada Ronda 1
-	La determinación de copeptina es útil para la individualización del tratamiento vasopresor con vasopresina	Eliminada Ronda 1
2	Si dispusiera de la determinación de renina de urgencia, la utilizaría para identificar a los pacientes que se beneficiarían del tratamiento vasopresor con angiotensina II[a]	Consenso

Tabla 2 (*continuación*)

#	Afirmaciones	Ronda 2 Resultado
-	Se debe tener en cuenta si el paciente toma ARA II o IECA para la elección del vasopresor	N/A
3	Para optimizar el tratamiento del SSR hay que descartar la presencia de disfunción cardíaca (p. ej., disminución de la FEVI < 45-50% diagnosticada mediante ecocardiografía o sistemas de monitorización hemodinámica avanzada)[b]	Consenso

El consenso alcanzado en cada afirmación coincide con una tasa de respuesta mayor o igual al 75% de los expertos respondiendo 'de acuerdo' o «muy de acuerdo».
ARA II: antagonista del receptor de la angiotensina II; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; N/A: no aplica; PAM: presión arterial media; SSC: Surviving Sepsis Campaign; SSR: *sock* séptico refractario; UCI: unidad de cuidados intensivos.
[a] Afirmación reformulada en la segunda ronda.
[b] La afirmación 3 del bloque 3 se traslada desde el bloque 2 tras la primera ronda y se reformula en la segunda ronda.
[*] «precarga optimizada» implica la administración adecuada de fluidos guiada por parámetros dinámicos y respuesta hemodinámica[41].
[**] «persistencia > 1 h» indica la duración continua de hipotensión y signos de hipoperfusión tras optimización de fluidos y vasopresores[42].

Tabla 3 Criterios diagnósticos aceptados para SSR

Categoría	Criterio diagnóstico	Descripción
Hemodinámico	Hipotensión persistente	Presión arterial media < 65 mmHg a pesar de fluidoterapia adecuada
	Uso de noradrenalina / base	Necesidad de dosis crecientes* o elevadas de noradrenalina / base (al menos > 0,25 ug/kg/min)
	No requiere segundo vasopresor	El diagnóstico de SSR puede establecerse sin necesidad de un segundo vasopresor
Bioquímico	Lactato elevado	Niveles elevados de lactato como marcador de hipoperfusión y gravedad (> 3 mmol/l)
	Ausencia de aclaramiento de lactato	Falta de descenso de lactato tras el inicio del tratamiento (< 10%)

PAM: presión arterial media; SSR: *sock* séptico refractario.
[*] «dosis crecientes de noradrenalina» hace referencia al proceso de aumentar progresivamente la velocidad de infusión de noradrenalina (norepinefrina) para alcanzar un objetivo hemodinámico deseado, típicamente la PAM, en los pacientes críticamente enfermos[43,44].

objetivo de estandarizar conceptos clave en esta entidad y alcanzando consenso en aspectos fundamentales como la necesidad de una definición precisa, la inclusión de parámetros diagnósticos como la hipotensión persistente, la hipoperfusión, el uso de hidrocortisona, el lactato elevado y la ecocardiografía, así como en la estrategia terapéutica multimodal.

Definición del *shock* séptico refractario

Según los resultados, el SSR constituiría una entidad clínica diferenciada que requiere una estrategia terapéutica específica. Esto refuerza la necesidad de identificar a los pacientes no respondedores que podrían beneficiarse de enfoques terapéuticos personalizados[12].

Se alcanzó consenso en que el SSR debe ser persistente (> 1 h), alineándose con la literatura que enfatiza la duración pese a una reanimación adecuada[14]. Aunque no existe un umbral universal, la duración de «> 1 h» sería útil para identificar precozmente a los pacientes con SSR.

La definición de SSR también debería incluir la presencia de datos de hipoperfusión, como lactato elevado, oliguria o acidosis metabólica. Este hallazgo está respaldado por las guías internacionales[13,15] y refuerzan la inclusión de estos marcadores en su definición.

También se incluiría la disfunción orgánica, más allá de la hipotensión, como criterio diagnóstico, alineado con la definición Sepsis-3[16], que resalta que la disfunción orgánica, especialmente cardiovascular, indica mayor gravedad para definir el carácter refractario[17–19]. Se acordó incluir la hipotensión ([PAM] < 65 mmHg) en la definición, facilitando la identificación de pacientes graves y la indicación de tratamiento vasopresor[2,16,20].

El panel de expertos alcanzó consenso en considerar SSR en aquel paciente que no responde a la1.ª Línea de tratamiento, pero si puede responder a otros vasopresores no catecolaminérgicos (vasopresina, angiotensina-II). No se alcanzó consenso en considerar otras líneas de tratamiento más allá del soporte vasopresor como criterio de SSR, lo que sugiere que los expertos condicionaron la definición de refractariedad a la respuesta o necesidad de

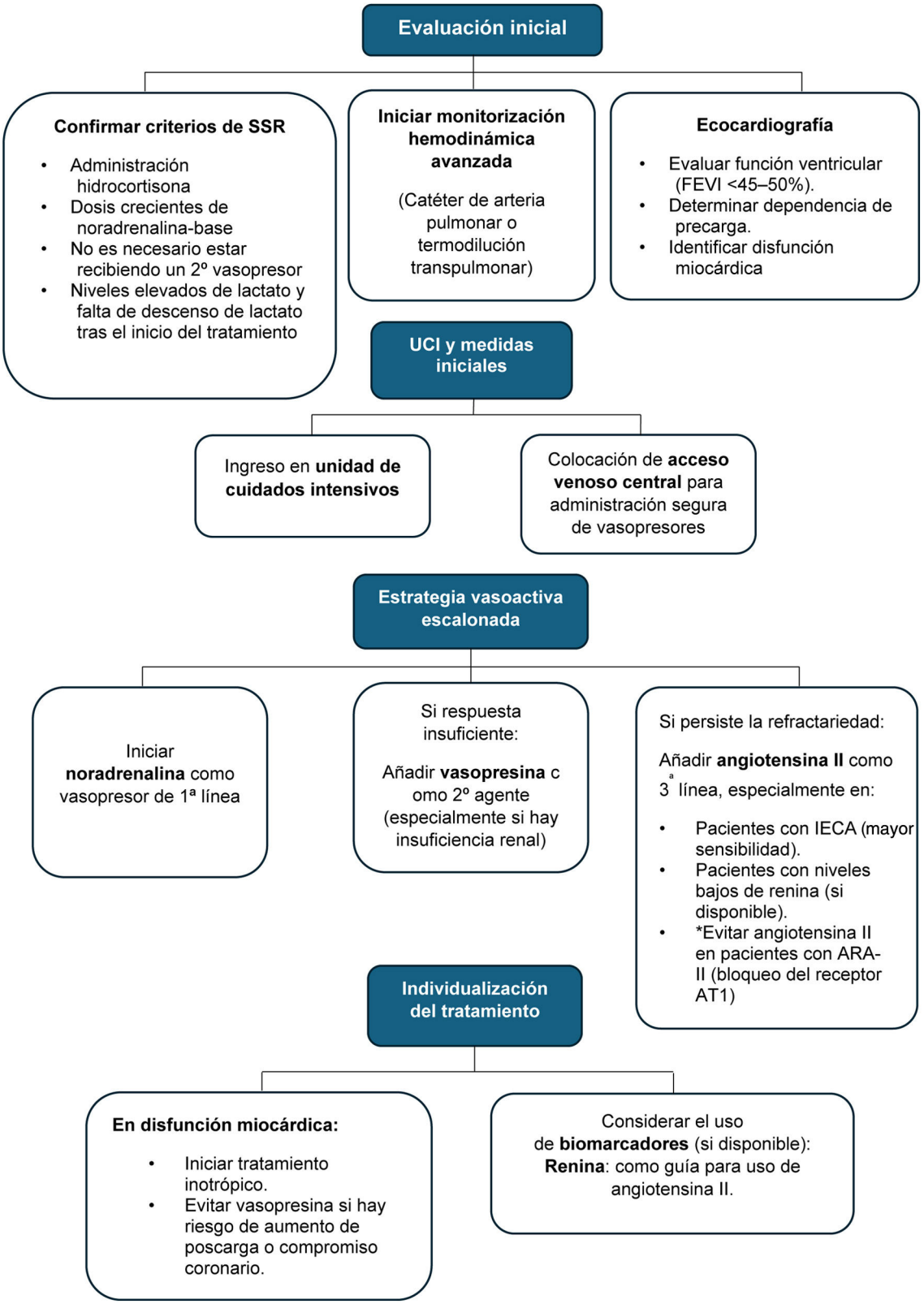

Figura 1 Algoritmo de tratamiento aceptado para SSR.

una 2.ª o 3.ª Línea de soporte vasopresor y no a otros tratamientos[13,15,21].

También aumentó el acuerdo sobre que el paciente en SSR puede no responder a la 1.ª Línea, pero sí a la 2.ª o 3.ª. Esto respalda un enfoque terapéutico escalonado, donde intervenciones adicionales con corticosteroides, vasopresores alternativos, vitamina C o incluso ECMO se introducen tras el fracaso inicial a fluidoterapia, antibióticos o noradrenalina-base[1,6,15].

Tras el consenso alcanzado entre los expertos, se considera SSR aquel que, tras el manejo inicial optimizado, mantiene hipotensión y/o signos de hipoperfusión global durante más de una hora, requiriendo el uso de uno o varios vasopresores y monitorización avanzada, en una situación de fracaso multiorgánico.

Criterios diagnósticos

La falta de una dosis umbral de noradrenalina-base para definir el SSR reflejaría la variabilidad clínica y la ausencia de una definición universal de refractariedad al tratamiento vasopresor[13,22,23].

Aunque no se estableció consenso en la identificación de una dosis concreta de noradrenalina-base para considerar el SSR la mayoría del panel de expertos descartó considerar dosis < 0,25 μg/kg/min, sugiriendo que el umbral de dosis debería ser al menos superior a este nivel. En la 2ª. ronda, se alcanzó consenso para considerar la dosis de noradrenalina-base por sí sola como criterio para definir SSR, reconociendo que la necesidad de dosis crecientes reflejaría refractariedad al soporte vasopresor[23].

En esta línea, no hubo consenso en considerar el uso de un 2.◦ vasopresor un criterio diagnóstico obligatorio para definir SSR. Aunque la noradrenalina-base en 1.ª Línea está ampliamente aceptado, las guías no especifican un 2.◦ agente para definir refractariedad[13], y la decisión de añadir vasopresina o adrenalina depende del contexto clínico[24]. En la 2.ª ronda se acordó que no es necesario un 2.◦ vasopresor para diagnosticar SSR, ya que su ausencia no descarta refractariedad si la respuesta al tratamiento es inadecuada[13].

Respecto al uso de corticoides, los expertos consensuaron que todo paciente con SSR debe haber recibido, salvo contraindicación, tratamiento con hidrocortisona, conforme a las guías internacionales. Esta recomendación se alinea con estudios previos que, además de evidenciar un beneficio en la mortalidad, han demostrado una menor necesidad de vasopresores y una resolución más rápida del *shock* en los pacientes tratados con corticoides[25–27].

Aunque niveles elevados de lactato se asocian con peor pronóstico y su reducción con mejor evolución, se recomienda evaluarlo dentro de un análisis dinámico del estado hemodinámico[22,23], ya que puede elevarse por causas no relacionadas con hipoperfusión. Más del 75% de los expertos consideraron que niveles >3 mmol/l podrían indicar SSR, y la mayoría rechazó considerar un aclaramiento < 10% como criterio diagnóstico. Tras la reformulación, se consensuó incluir el nivel de lactato y la ausencia de descenso en la definición diagnóstica del SSR, dada su utilidad como marcador de hipoperfusión e indicador de refractariedad[16].

El tiempo de relleno capilar es una herramienta útil y no invasiva para evaluar la perfusión periférica y el estado de la microcirculación, pero su valor como criterio diagnóstico aislado de SSR es limitado[13]. No se alcanzó consenso sobre considerar patológico el tiempo de relleno capilar > 3 s, debido a su sensibilidad a factores externos y la falta de evidencia sólida como marcador único de refractariedad, recomendándose una monitorización multimodal[28].

Estrategia terapéutica

La posible respuesta a catecolaminas alterada en SSR, sustentaría el consenso sobre el tratamiento multimodal, combinando ≥ 2 vasopresores. La adición secuencial de vasopresina o angiotensina-II permitiría optimizar la perfusión sin aumentar los efectos adversos de un solo agente[6,29]. Asimismo, se acordó la necesidad de una monitorización hemodinámica contínua avanzada para guiar la administración de vasoactivos, inotrópicos y fluidoterapia, especialmente en los pacientes con perfiles hemodinámicos complejos o disfunción multiorgánica[30].

La ecocardiografía fue reconocida como una herramienta fundamental para evaluar el estado cardiovascular y el seguimiento dinámico de la función ventricular, la dependencia de precarga y la respuesta al tratamiento, gracias a su carácter no invasivo y su disponibilidad en unidades de cuidados intensivos (UCI)[20,31]. Esta percepción se reforzó con la necesidad de descartar disfunción cardíaca para optimizar el tratamiento del SSR, especificando criterios diagnósticos como una fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) < 45-50%, permitiendo a los expertos coincidir en la importancia de identificarla precozmente para ajustar el tratamiento individualizado[20,32].

La necesidad de soporte vital avanzado, monitorización y terapias complejas en SSR, justificaría que todo paciente debe estar ingresado en la UCI[20]. También se acordó que debe canalizarse un acceso venoso central para la administración segura de vasopresores, evitando el riesgo de extravasación y necrosis tisular asociado a su uso por vía periférica[33].

Finalmente, se alcanzó consenso en la adición de un 2.◦ o 3.◦ vasopresor como parte de la estrategia terapéutica escalonada[1,6,15]. En los pacientes con insuficiencia renal, se prefiere la vasopresina como 2.◦ agente por su perfil hemodinámico favorable y menor impacto sobre la perfusión renal que la noradrenalina-base[29,31]. Se reconoció la importancia de considerar el tratamiento crónico con IECA o ARA-II al seleccionar el vasopresor. En pacientes tratados con IECA, la angiotensina-II es eficaz al potenciar la respuesta hemodinámica y reducir el uso de catecolaminas, mientras que en los tratados con ARA-II, el bloqueo del receptor-AT1 disminuye la acción de la angiotensina-II exógena[34,35].

No hubo consenso sobre el uso de angiotensina-II como 2.◦ vasopresor en los pacientes con insuficiencia renal o disfunción miocárdica bajo tratamiento inotrópico óptimo, probablemente por la evidencia limitada y su aplicación restringida a contextos específicos[36], ni vasopresina como 2.◦ vasopresor en los pacientes con disfunción miocárdica, por sus posibles efectos sobre la poscarga y la perfusión coronaria[29,31]. Tras reformularlas, se alcanzó consenso sobre el posible efecto protector renal de la angiotensina-II frente a la noradrenalina-base en los pacientes con insuficiencia

renal[37], ya que podría mejorar la perfusión renal en subgrupos de pacientes con *shock* vasodilatador[38].

En cuanto a las terapias adyuvantes como el azul de metileno, la purificación sanguínea, la vitamina C y/o tiamina, y las inmunoglobulinas, la falta de consenso podría reflejar la ausencia de evidencia robusta y consistente que respalde su uso sistemático, ya que los resultados son heterogéneos y se consideran experimentales o de uso compasivo[5,20,39].

Tampoco se acordó la utilidad de la determinación de la copeptina o la renina para individualizar el tratamiento vasopresor. Aunque estos marcadores podrían ayudar a identificar fenotipos de pacientes potencialmente respondedores, niveles bajos de copeptina podrían predecir mejor respuesta a vasopresina, y niveles altos de renina a angiotensina-II, su uso clínico está limitado por la falta de estandarización, disponibilidad y validación[20,40]. La determinación urgente de renina para guiar el tratamiento con angiotensina-II logró consenso tras ser reformulada. Aunque no está ampliamente disponible, su uso ayudaría a identificar a los pacientes con disfunción del eje renina-angiotensina-aldosterona[6] que potencialmente podrían beneficiarse de la administración de angiotensina-II.

La metodología Delphi permite a los participantes opinar con libertad, pero presenta limitaciones, como el posible sesgo en la selección de expertos, ya que podría no identificarse a los profesionales con mayor experiencia. Las recomendaciones reflejan la opinión consensuada del panel de expertos y no el posicionamiento oficial de ninguna sociedad científica. Además, el cuestionario estructurado podría restringir las respuestas. El número y tipo de modificaciones introducidas en la 2.ª ronda, junto con el uso de una escala de 4 puntos, podrían haber influido en las respuestas de manera no intencionada. En algunos casos, la redacción de ciertas preguntas multirrespuesta en la 1.ª ronda pudo suponer una limitación en la comprensión (intervalos no excluyentes o formulaciones susceptibles de interpretación), lo que pudo afectar el grado de consenso alcanzado y requirió ajustes en la siguiente ronda. Asimismo, aspectos relevantes como el impacto del distrés respiratorio y los perfiles de mayor gravedad (APACHE > 30) no fueron abordados en profundidad, constituyendo una limitación del estudio.

Conclusiones

El estudio Delphi permitió consensuar una definición operativa, criterios diagnósticos y manejo del SSR. El SSR se caracteriza por hipotensión persistente y signos de hipoperfusión durante más de 1 h pese a tratamiento optimizado, pudiendo requerir vasopresores combinados y monitorización avanzada. Se consensuó el uso de hidrocortisona, la inclusión del lactato elevado, la monitorización hemodinámica avanzada y la ecocardiografía como herramientas esenciales. Estos hallazgos contribuyen a una mejor identificación y manejo del SSR en la práctica clínica. No se alcanzó consenso sobre el umbral de dosis de noradrenalina ni la necesidad de un segundo vasopresor, lo que refleja la variabilidad en la práctica y la necesidad de individualizar el tratamiento. Estas discrepancias podrían suponer oportunidades para futuras investigaciones y desarrollo de guías robustas para optimizar la identificación y el manejo de SSR en escenarios clínicos complejos. Las futuras investigaciones deberían centrarse en convertir los criterios consensuados en algoritmos clínicos objetivos que junto con la incorporación de biomarcadores como la renina o la copeptina podrían favorecer una mejor selección de los pacientes en ensayos clínicos favoreciendo un tratamiento más precoz, multimodal e individualizado del SSR con el consiguiente beneficio en la morbimortalidad producida por esta enfermedad.

Contribución de los autores

Todos los autores han contribuido de manera equitativa en las distintas fases del estudio, incluyendo la concepción, diseño del trabajo, análisis de la información, la interpretación de los resultados, y la redacción y revisión crítica del manuscrito.

Declaración de IA generativa y tecnologías asistidas por IA en el proceso de redacción

Durante la preparación de este trabajo, el autor o autores utilizaron IQVIA GenAI Writing Tool con el fin de mejorar el lenguaje y la legibilidad. Después de utilizar esta herramienta/servicio, el autor o autores revisaron y editaron el texto y asumen plena responsabilidad por el contenido de la publicación.

Financiación

Este estudio se llevó a cabo con la financiación del laboratorio Viatris para que los expertos discutieran libremente. Viatris no ha intervenido en la recogida e interpretación de los datos obtenidos del presente Delphi.

Conflicto de intereses

Todos los autores declaramos no tener conflicto de interés con ninguno de los temas abordados en este manuscrito

Appendix A. Grupo de expertos implicados en el Delphi

Tanto el comité asesor como Viatris agradecen su participación a todos los panelistas (tabla 4 del material suplementario).

El panel de expertos estuvo compuesto por especialistas en medicina intensiva y anestesiología, miembros activos de sus respectivas sociedades científicas. Esta vinculación refuerza la representatividad y validez del consenso.

Agradecimiento también a los profesionales de Simed por su soporte durante el presente estudio.

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en https://doi.org/10.1016/j.medin.2026.502448.

Bibliografía

1. Andaluz-Ojeda D, Cantón-Bulnes ML, Richter CP, Garnacho-Montero J. Fármacos vasoactivos en el tratamiento del shock séptico. Med Intensiva. 2022;46:26–37, http://dx.doi.org/10.1016/j.medin.2022.03.001.
2. 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. 2016;315:775–87, http://dx.doi.org/10.1001/jama.2016.0289.
3. Bouza C, López-Cuadrado T, Saz-Parkinson Z, Amate-Blanco JM. Epidemiology and recent trends of severe sepsis in Spain: A nationwide population-based analysis (2006-2011). BMC Infect Dis. 2014;14:3863, http://dx.doi.org/10.1186/s12879-014-0717-7.
4. Fleischmann C, Thomas-Rueddel DO, Hartmann M, Hartog CS, Welte T, Heublein S, et al. Hospital incidence and mortality rates of sepsis: An analysis of hospital episode (DRG) statistics in Germany from 2007 to 2013. Dtsch Arztebl Int. 2016;113:159, http://dx.doi.org/10.3238/arztebl.2016.0159.
5. Ibarra-Estrada M, Kattan E, Aguilera-González P, Sandoval-Plascencia L, Rico-Jauregui U, Gómez-Partida CA, et al. Early adjunctive methylene blue in patients with septic shock: A randomized controlled trial. Crit Care. 2023;27:110, http://dx.doi.org/10.1186/s13054-023-04397-7.
6. Khanna A, English SW, Wang XS, Ham K, Tumlin J, Szerlip H, et al. Angiotensin II for the treatment of vasodilatory shock. N Engl J Med. 2017;377:419–30.
7. Antonucci E, Polo T, Giovini M, Girardis M, Martin-Loeches I, Nielsen ND, et al. Refractory septic shock and alternative wordings: A systematic review of literature. J Crit Care. 2023;75:154258, http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrc.2023.154258.
8. Boulkedid R, Abdoul H, Loustau M, Sibony O, Alberti C. Using and reporting the Delphi method for selecting healthcare quality indicators: A systematic review. PloS One. 2011;6:e20476, http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0020476.
9. De Backer D, Biston P, Devriendt J, Madl C, Chochrad D, Aldecoa C, et al. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. N Engl J Med. 2010;362:779–89, http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0907118.
10. Hsu C-C, Sandford BA. The Delphi technique: making sense of consensus. Practical assessment, research, and evaluation. 2007;12, http://dx.doi.org/10.7275/pdz9-th90.
11. Jünger S, Payne SA, Brine J, Radbruch L, Brearley SG. Guidance on Conducting and REporting DElphi Studies (CREDES) in palliative care: Recommendations based on a methodological systematic review. Palliat Med. 2017;31:684–706, http://dx.doi.org/10.1177/0269216317690685.
12. Chiscano-Camón L, Ruiz-Sanmartin A, Bajaña I, Bastidas J, Lopez-Martinez R, Franco-Jarava C, et al. Current perspectives in the management of sepsis and septic shock. Front Med. 2024;11:1431791, http://dx.doi.org/10.3389/fmed.2024.1431791.
13. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. Crit Care Med. 2021;49:e1063–143, http://dx.doi.org/10.1097/CCM. 0000000000005337.
14. Nandhabalan P, Ioannou N, Meadows C, Wyncoll D. Refractory septic shock: our pragmatic approach. Crit Care. 2018;22:215, http://dx.doi.org/10.1186/s13054-018-2144-4.
15. Carvey MM, Glauser J. The Management of Severe Sepsis and Septic Shock: A Novel Update and Bedside Reference Guide. Curr Emerg Hosp Med Rep. 2025;13:7, http://dx.doi.org/10.1007/s40138-025-00310-4.
16. 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. 2016;315:801–10, http://dx.doi.org/10.1001/jama.2016.0287.
17. Gavelli F, Castello LM, Avanzi GC. Management of sepsis and septic shock in the emergency department. Intern Emerg Med. 2021;16:1649–61, http://dx.doi.org/10.1007/s11739-021-02735-7.
18. Gupta S, Jonas M. Sepsis, septic shock and multiple organ failure. Anaesth Intensive Care Med. 2006;7:143–6, http://dx.doi.org/10.1383/anes.2006.7.5.143.
19. Mostafa M, Hamed L, Mokhtar S, Arafa M. Analysis of mortality factors in ICU patients with sepsis and septic shock: A retrospective study. Egypt. J. Crit. Care Med. 2025;12:1, http://dx.doi.org/10.1007/s44349-024-00012-y.
20. Meyer NJ, Prescott HC. Sepsis and septic shock. N Engl J Med. 2024;391:2133–46, http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra2403213.
21. Martin-Loeches I, Singer M, Leone M. Sepsis: key insights, future directions, and immediate goals. A review and expert opinion. Intensive Care Med. 2024;50:2043–9, http://dx.doi.org/10.1007/s00134-024-07694-z.
22. Morin L, Ray S, Wilson C, Remy S, Benissa MR, Jansen NJG, et al. Refractory septic shock in children: A European Society of Paediatric and Neonatal Intensive Care definition. Intensive Care Med. 2016;42:1948–57, http://dx.doi.org/10.1007/s00134-016-4574-2.
23. Shock CJS. Multiprofessional Critical Care Review: Adult Online. Society of Critical Care Medicine. Multiprofessional Critical Care Review: Adult Online | SCCM.
24. Ferrer R, Castro P, Lorencio C, Monclou J, Marcos P, Ochagavia A, et al. Ten take-home messages on vasopressin use in critically ill patients. Med Intensiva (Engl Ed). 2024;48:704–13, http://dx.doi.org/10.1016/j.medine.2024.09.009.
25. Moreno R, Sprung CL, Annane D, Chevret S, Briegel J, Keh D, et al. Time course of organ failure in patients with septic shock treated with hydrocortisone: Results of the Corticus study. Intensive Care Med. 2011;37:1765–72, http://dx.doi.org/10.1007/s00134-011-2334-x.
26. Venkatesh B, Finfer S, Cohen J, Rajbhandari D, Arabi Y, Bellomo R, et al. Adjunctive Glucocorticoid Therapy in Patients with Septic Shock. N Engl J Med. 2018;378:797–808, http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1705835.
27. Annane D, Briegel J, Granton D, Bellissant E, Bollaert PE, Keh D, et al. Corticosteroids for treating sepsis in children and adults. Cochrane Database Syst Rev. 2025;6:CD002243, http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD002243.pub5.
28. Kattan E, Bakker J, Estenssoro E, Ospina-Tascón GA, Cavalcanti AB, Backer D, et al. Hemodynamic phenotype-based, capillary refill time-targeted resuscitation in early septic shock: The ANDROMEDA-SHOCK-2 Randomized Clinical Trial study protocol. Rev Bras Ter Intensiva. 2022;34:96–106, http://dx.doi.org/10.5935/0103-507X. 20220004-pt.
29. Russell JA, Walley KR, Singer J, Gordon AC, Hébert PC, Cooper DJ, et al. Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. N Engl J Med. 2008;358:877–87, http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa067373.
30. Cecconi M, de Backer D, Antonelli M, Beale R, Bakker J, Hofer C, et al. Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. Intensive Care Med. 2014;40:1795–815, http://dx.doi.org/10.1007/s00134-014-3525-z.
31. Vincent JL, de Backer D. Circulatory shock. N Engl J Med. 2013;369:1726–34, http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra1208943.
32. Vieillard-Baron A, Cecconi M. Understanding cardiac failure in sepsis. Intensive Care Med. 2014;40:1560–3, http://dx.doi.org/10.1007/s00134-014-3367-8.

33. National Heart L, Prevention BI. Network EToALICT. Early restrictive or liberal fluid management for sepsis-induced hypotension. N Engl J Med. 2023;388:499–510, http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2212663.
34. Legrand M, Khanna AK, Ostermann M, Kotani Y, Ferrer R, Girardis M, et al. The renin–angiotensin–aldosterone-system in sepsis and its clinical modulation with exogenous angiotensin II. Crit Care. 2024;28:389, http://dx.doi.org/10.1186/s13054-024-05123-7.
35. Leisman DE, Handisides DR, Busse LW, Chappell MC, Chawla LS, Filbin MR, et al. ACE inhibitors and angiotensin receptor blockers differentially alter the response to angiotensin II treatment in vasodilatory shock. Crit Care. 2024;28:130, http://dx.doi.org/10.1186/s13054-024-04910-6.
36. Coloretti I, Genovese A, Teixeira JP, Cherian A, Ferrer R, Landoni G, et al. Angiotensin ii therapy in refractory septic shock: which patient can benefit most? A narrative review. J Anesth Analg Crit Care. 2024;4:13, http://dx.doi.org/10.1186/s44158-024-00150-w.
37. Egocheaga MI, Drak Y, Otero V. Nefroprotección clásica: inhibidores del sistema renina angiotensina aldosterona. SEMERGEN. 2023;49 Suppl 1:102018, http://dx.doi.org/10.1016/j.semerg.2023.102018.
38. Tumlin JA, Murugan R, Deane AM, Ostermann M, Busse LW, Ham KR, et al. Angiotensin II for the Treatment of High-Output Shock 3 (ATHOS-3) Outcomes in Patients with Vasodilatory Shock and Renal Replacement Therapy Treated with Intravenous Angiotensin II. Crit Care Med. 2018;46:949–57, http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0000000000003092.
39. Lamontagne F, Masse M-H, Menard J, Sprague S, Pinto R, Heyland DK, et al. Intravenous vitamin C in adults with sepsis in the intensive care unit. N Engl J Med. 2022;386:2387–98, http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2200644.
40. Fenske W, Refardt J, Chifu I, Schnyder I, Winzeler B, Drummond J, et al. A copeptin-based approach in the diagnosis of diabetes insipidus. N Engl J Med. 2018;379:428–39, http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1803760.
41. Kan CFK, Skaggs JD. Current Commonly Used Dynamic Parameters and Monitoring Systems for Perioperative Goal-Directed Fluid Therapy: A Review. Yale J Biol Med. 2023;96:107–23, http://dx.doi.org/10.59249/JOAP6662.
42. Del Río-Carbajo L, Nieto-Del Olmo J, Fernández-Ugidos P, Vidal-Cortés P. Resuscitation strategy for patients with sepsis and septic shock [Article in Spanish]. Med Intensiva (Engl Ed). 2022;1 46 Suppl:60–71, http://dx.doi.org/10.1016/j.medine.2022.02.025.
43. Hunter S, Manias E, Considine J. Nurse management of noradrenaline infusions in intensive care units: An observational study. Aust Crit Care. 2024;37:58–66, http://dx.doi.org/10.1016/j.aucc.2023.09.009.
44. Jhanji S, Stirling S, Patel N, Hinds CJ, Pearse RM. The effect of increasing doses of norepinephrine on tissue oxygenation and microvascular flow in patients with septic shock. Crit Care Med. 2009;37:1961–6, http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181a00a1c.