

# Campaña para sobrevivir a la sepsis: recomendaciones internacionales para el tratamiento de sepsis grave y choque septicémico, 2012

Dr. R. Phillip Dellinger<sup>1</sup>; Dr. Mitchell M. Levy<sup>2</sup>; Dr. Andrew Rhodes<sup>3</sup>; Dr. Djillali Annane<sup>4</sup>; Dr. Herwig Gerlach<sup>5</sup>; Dr. Steven M. Opal<sup>6</sup>; Dr. Jonathan E. Sevransky<sup>7</sup>; Dr. Charles L. Sprung<sup>8</sup>; Dr. Ivor S. Douglas<sup>9</sup>; Dr. Roman Jaeschke<sup>10</sup>; Dra. Tiffany M. Osborn<sup>11</sup>; Dr. Mark E. Nunnally<sup>12</sup>; Dr. Sean R. Townsend<sup>13</sup>; Dr. Konrad Reinhart<sup>14</sup>; Dra. Ruth M. Kleinpell<sup>15</sup>; Dr. Derek C. Angus<sup>16</sup>; Dr. Clifford S. Deutschman<sup>17</sup>; Dra. Flavia R. Machado<sup>18</sup>; Dr. Gordon D. Rubenfeld<sup>19</sup>; Dr. Steven A. Webb<sup>20</sup>; Dr. Richard J. Beale<sup>21</sup>; Dr. Jean-Louis Vincent<sup>22</sup>; Dr. Rui Moreno<sup>23</sup>; y el Comité de recomendaciones de la campaña para sobrevivir a la sepsis, que incluye el subgrupo de pediatría\*

**Objetivo:** ofrecer una actualización de las “Recomendaciones de la campaña para sobrevivir a la sepsis para el tratamiento de sepsis grave y choque septicémico”, cuya última publicación data de 2008.

**Diseño:** se convocó un comité de consenso de 68 expertos internacionales en representación de 30 organizaciones internacionales. Los grupos nominales se congregaron en reuniones internacionales clave (para aquellos miembros del comité que asistieron a la conferencia). Se desarrolló una política de conflictos de interés en el inicio del proceso y se impusieron a lo largo de todo el proceso. Todo el proceso de referencias se realizó con independencia de cualquier financiación de la industria. Se celebró una reunión independiente para todos los directores, copresidentes y vicepresidentes del subgrupo, y para otros particulares previamente seleccionados. Las teleconferencias y los debates electrónicos entre los subgrupos y todo el comité resultaron ser una parte fundamental del desarrollo.

**Métodos:** se aconsejó a los autores atenerse a los principios del sistema de clasificación de la valoración, el desarrollo y la evaluación de las recomendaciones (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation, GRADE) para guiar la evaluación de la calidad de la evidencia desde alta (A) a muy baja (D) y para determinar la intensidad de las recomendaciones como sólidas (1) o débiles (2). Se enfatizaron las posibles desventajas de realizar recomendaciones sólidas ante evidencias de baja calidad. Algunas recomendaciones no obtuvieron ninguna clasificación (UG). No obstante, las recomendaciones se clasificaron en tres grupos: 1) aquellas que apuntaban directamente a la sepsis grave; 2) aquellas que apuntaban a la atención general del paciente enfermo en estado crítico y considerado de alta prioridad en sepsis grave; y 3) consideraciones pediátricas.

**Resultados:** las recomendaciones y sugerencias clave, enumeradas por categoría, incluyen: reanimación cuantitativa precoz del paciente septicémico durante las primeras 6 horas después del reconocimiento (1C); hemocultivo previo

<sup>1</sup> Cooper University Hospital, Camden, Nueva Jersey.

<sup>2</sup> Warren Alpert Medical School of Brown University, Providence, Rhode Island.

<sup>3</sup> St. George's Hospital, Londres, Reino Unido.

<sup>4</sup> Hôpital Raymond Poincaré, Garches, Francia.

<sup>5</sup> Vivantes-Klinikum Neukölln, Berlín, Alemania.

<sup>6</sup> Memorial Hospital of Rhode Island, Pawtucket, Rhode Island.

<sup>7</sup> Emory University Hospital, Atlanta, Georgia.

<sup>8</sup> Hadassah Hebrew University Medical Center, Jerusalén Israel.

<sup>9</sup> Denver Health Medical Center, Denver, Colorado.

<sup>10</sup> McMaster University, Hamilton, Ontario, Canadá.

<sup>11</sup> Barnes-Jewish Hospital, St. Louis, Missouri.

<sup>12</sup> University of Chicago Medical Center, Chicago, Illinois.

<sup>13</sup> California Pacific Medical Center, San Francisco, California.

<sup>14</sup> Friedrich Schiller University Jena, Jena, Alemania.

<sup>15</sup> Rush University Medical Center, Chicago, Illinois.

<sup>16</sup> University of Pittsburgh, Pittsburgh, Pensilvania.

<sup>17</sup> Perelman School of Medicine at the University of Pennsylvania, Filadelfia, Pensilvania.

<sup>18</sup> Federal University of São Paulo, São Paulo, Brasil.

<sup>19</sup> Sunnybrook Health Sciences Center, Toronto, Ontario, Canadá.

<sup>20</sup> Royal Perth Hospital, Perth, Australia Occidental.

<sup>21</sup> Guy's and St. Thomas' Hospital Trust, Londres, Reino Unido.

<sup>22</sup> Erasme University Hospital, Bruselas, Bélgica.

<sup>23</sup> UCINC, Hospital de São José, Centro Hospitalar de Lisboa Central, E.P.E., Lisboa, Portugal.

\* Los miembros del Comité de recomendaciones de la campaña para sobrevivir a la sepsis y del subgrupo pediátrico se enumeran en el **Apéndice A** de este artículo.

Se encuentra disponible contenido digital complementario para este artículo. En el texto impreso aparecen citas directas de URL, que se encuentran disponibles en formato HTML y PDF en el sitio web de la revista (<http://journals.lww.com/ccmjjournal>).

Las divulgaciones completas del autor y el comité se enumeran en **Supplemental Digital Content 1 (Contenido digital complementario 1)** en (<http://links.lww.com/CCM/A615>).

Este artículo se ha publicado simultáneamente en *Critical Care Medicine* e *Intensive Care Medicine*.

Para obtener información adicional sobre este artículo, póngase en contacto con R.P. Dellinger ([Dellinger-Phil@CooperHealth.edu](mailto:Dellinger-Phil@CooperHealth.edu)).

Copyright © 2013 by the Society of Critical Care Medicine and the European Society of Intensive Care Medicine

**DOI: 10.1097/CCM.0b013e31827e83af**

al tratamiento con antibióticos (1C); estudios de diagnóstico por imágenes realizados con prontitud para confirmar una posible fuente de infección (UG); administración de tratamiento antibiótico de amplio espectro dentro de la primera hora a partir del reconocimiento del choque septicémico (1B) y sepsis grave sin choque septicémico (1C) como objetivo del tratamiento; revaloración diaria del tratamiento antibiótico para reducción de la dosis, cuando se considere apropiada (1B); control de la fuente de infección con atención al equilibrio de riesgos y beneficios del método elegido dentro de las 12 horas a partir del diagnóstico (1C); reanimación inicial con fluidos con cristaloides (1B) y evaluación de la adición de albúmina en pacientes que continúan requiriendo cantidades sustanciales de cristaloides para mantener una adecuada presión arterial media (2C) y anulación de formulaciones de hetalmidón (1C); sobrecarga líquida inicial en pacientes con hipoperfusión tisular inducida por sepsis y sospecha de hipovolemia para alcanzar un mínimo de 30 ml/kg de cristaloides (en algunos pacientes se necesitará una administración más rápida y mayores cantidades de fluidos) (1C); continuación de la técnica de sobrecarga líquida hasta lograr mejoría hemodinámica, con base en las variables ya sean dinámicas o estáticas (UG); norepinefrina como el vasopresor de primera elección para mantener la presión arterial media  $\geq 65$  mm Hg (1B); epinefrina cuando se necesita un agente adicional para mantener una presión arterial adecuada (2B); la vasopresina (0,03 U/m) puede añadirse a la norepinefrina para aumentar la presión arterial al objetivo o para disminuir la dosis de norepinefrina pero no se debe utilizar como vasopresor inicial (UG); no se recomienda dopamina excepto en circunstancias muy particulares (2C); perfusión de dobutamina administrada o añadida al vasopresor en presencia de a) disfunción miocárdica según lo indicado por presiones cardíacas de llenado y bajo gasto cardíaco, o b) signos continuos de hipoperfusión a pesar de lograr un volumen intravascular adecuado y presión arterial media adecuada (1C); anulación de uso de hidrocortisona intravenosa en pacientes adultos con choque septicémico si la reanimación con fluidos y el tratamiento con vasopresores son capaces de restaurar la estabilidad hemodinámica (2C); objetivo de hemoglobina de 7–9 g/dL en ausencia de hipoperfusión tisular, arteriopatía coronaria isquémica o hemorragia aguda (1B); bajo volumen corriente (1A) y limitación de la presión inspiratoria estable (1B) para el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA); aplicación de al menos una cantidad mínima de presión espiratoria final positiva (PEFP) en SDRA (1B); nivel de PEFP mejor alto antes que bajo en pacientes con SDRA inducido por sepsis moderado o grave (2C); maniobras de inclusión en pacientes con sepsis e hipoxemia resistente grave debido a SDRA (2C); decúbito prono en SDRA inducido por sepsis en pacientes con  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  cociente de  $\leq 100$  mm Hg (en centros que tienen experiencia con estas prácticas (2C)); elevación de la cabecera de la cama en pacientes ventilados mecánicamente a menos que esté contraindicada (1B); estrategia conservadora de fluidos para pacientes con SDRA establecido que

no cuentan con evidencia de hipoperfusión tisular (1C); protocolos de desconexión y sedación (1A); reducción al mínimo del uso de sedación intermitente en bolo o perfusión continua de sedación que apunta a los criterios de valoración específicos (1B); anulación de bloqueantes neuromusculares, de ser posible, en el paciente septicémico *without* SDRA (1C); ciclo corto de bloqueante neuromuscular (no más de 48 horas) para los pacientes *with* SDRA temprana y  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$  mm Hg (2C); un enfoque protocolarizado al manejo de glucemia que comienza con la administración de insulina cuando dos niveles consecutivos de glucemia son  $> 180$  mg/dL, apuntando a una glucemia de  $\leq 180$  mg/dL (1A); equivalencia de hemofiltración venovenosa continua o hemodiálisis intermitente (2B); prevención de flebotrombosis profunda (1B); uso de prevención de úlcera gastroduodenal aguda para prevenir hemorragia gastrointestinal superior en pacientes con factores de riesgo de hemorragia (1B); alimentos orales o enterales (si son necesarios), según se toleren, en lugar de ayuno completo o provisión de glucosa intravenosa únicamente dentro de las primeras 48 horas después del diagnóstico de sepsis/choque septicémico grave (2C); y abordar los objetivos del cuidado, incluidos los planes de tratamiento y la planificación de terminación de vida (según proceda) (1B), tan pronto como sea posible, pero dentro de las 72 horas a partir del ingreso en la unidad de cuidados intensivos (2C). Las recomendaciones específicas para la sepsis pediátrica grave incluyen: tratamiento con máscara de oxígeno, elevado flujo de oxígeno a través de una cánula nasal, o PEFP continuo nasofaríngeo en presencia de disnea e hipoxemia (2C), uso de criterios de valoración terapéuticos de examen físico como el llenado capilar (2C); para el choque septicémico asociado a hipovolemia, el uso de cristaloides o albúmina para suministrar un bolo de 20 ml/kg de cristaloides (o equivalentes a albúmina) durante 5 a 10 minutos (2C); uso más común de inótrópos o vasodilatadores para choque septicémico con bajo gasto cardíaco asociado a resistencia vascular sistémica elevada (2C); y uso de hidrocortisona solo en niños con insuficiencia suprarrenal “absoluta” supuesta o constatada (2C).

**Conclusiones:** amplio consenso entre una gran cohorte de expertos internacionales que consideran las recomendaciones del nivel 1 como la mejor atención para pacientes con sepsis grave. Aunque fueron muchos los aspectos relativos a la atención los que contaron con poco apoyo, las recomendaciones basadas en la evidencia que tratan el manejo agudo de la sepsis y el choque septicémico constituyen la base para obtener resultados mejorados con este grupo importante de pacientes en estado crítico. (*Crit Care Med* 2013; 41:580–637)

**Palabras clave:** medicina basada en evidencias; Clasificación de evaluación de recomendaciones, Criterios de desarrollo y evaluación; guías; infección; sepsis; conjunto de recomendaciones para sepsis; conjunto de recomendaciones para sepsis; choque septicémico; sepsis grave; Campaña para sobrevivir a la sepsis

Organizaciones patrocinadoras: American Association of Critical-Care Nurses, American College of Chest Physicians, American College of Emergency Physicians, American Thoracic Society, Asia Pacific Association of Critical Care Medicine, Australian and New Zealand Intensive Care Society, Brazilian Society of Critical Care, Canadian Critical Care Society, Chinese Society of Critical Care Medicine, Chinese Society of Critical Care Medicine—China Medical Association, Emirates Intensive Care Society, European Respiratory Society, European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, European Society of Intensive Care Medicine, European Society of Pediatric and Neonatal Intensive Care, Infectious Diseases Society of

America, Indian Society of Critical Care Medicine, International Pan Arabian Critical Care Medicine Society, Japanese Association for Acute Medicine, Japanese Society of Intensive Care Medicine, Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators, Society for Academic Emergency Medicine, Society of Critical Care Medicine, Society of Hospital Medicine, Surgical Infection Society, World Federation of Critical Care Nurses, World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies; World Federation of Societies of Intensive and Critical Care Medicine. Participación y apoyo: German Sepsis Society y Latin American Sepsis Institute.

El Dr. Dellinger fue médico adjunto para Biotest (concentrado de inmunoglobulina disponible en Europa para uso potencial en sepsis) y AstraZeneca (compuesto anti-TNF sin éxito en ensayo clínico sobre sepsis recientemente completado); su institución recibió ingresos por interconsultas por parte de IKARIA para el desarrollo del nuevo producto (IKARIA posee óxido de nitrógeno inhalable disponible para uso extraclínico en SDRA) y ayuda financiera por parte de Spectral Diagnostics Inc. (estudio clínico actual sobre eliminación de endotoxinas), Ferring (estudio clínico en curso sobre el análogo de la vasopresina), y participó en el departamento de conferenciantes para Eisai (compuesto de antiendotoxina que no demostró beneficios en ensayo clínico).

El Dr. Levy recibió ayuda financiera por parte de Eisai (Ocean State Clinical Coordinating Center para financiar el ensayo clínico [500 000 \$]), recibió honorarios de Eli Lilly (disertaciones en India por valor de 8 000 \$) y ha participado en la guía *Surviving Sepsis Campaign* basada en una campaña para sobrevivir a la sepsis desde sus comicios.

El Dr. Rhodes fue médico adjunto para Eli Lilly con compensaciones económicas tanto para él como para su institución (Comité directivo para el estudio PROWESS Shock) y LiDCO; recibió el reembolso de gastos de viaje/alojamiento de Eli Lilly y LiDCO; recibió ingresos por la participación en actividades de revisión, como juntas de supervisión de datos, análisis estadísticos de Orion, y para Eli Lilly; es un autor de artículos en que se describen terapias tempranas basadas en objetivos y apoya el concepto de control hemodinámico mínimamente invasivo.

El Dr. Annane participó en la junta consultiva internacional Fresenius Kabi International Advisory Board (honorarios por valor de 2 000€). En sus divulgaciones no financieras destaca como investigador principal de un estudio controlado, aleatorizado, multicéntrico y dirigido por investigadores que fue completado, cuyo objetivo consistía en evaluar el beneficio guiado temprano para el riesgo de saturación de oxígeno en tejido NIRS; fue el investigador principal de un estudio controlado, aleatorizado y dirigido por investigadores sobre la epinefrina con respecto a la norepinefrina (estudio CATS)-*Lancet* 2007; también es el investigador principal de un estudio en curso, controlado, aleatorizado, multinacional y dirigido por investigadores sobre cristaloides en comparación con coloides (Crystal Study).

El Dr. Gerlach ha revelado que no posee posibles conflictos de interés; es el autor de una reseña sobre el uso de proteína C activada en pacientes quirúrgicos (publicada en *New England Journal of Medicine*, 2009).

El Dr. Opal fue médico adjunto para Genzyme Transgenics (médico adjunto en antitrombina transgénica, 1 000 \$), Pfizer (médico adjunto en proyecto sobre inhibidores de TLR4, 3 000 \$), British Therapeutics (médico adjunto en proyecto sobre anticuerpos policlonales, 1 000 \$) y Biotest A (médico adjunto en proyecto sobre inmunoglobulina, 2 000 \$). Su institución recibió ayuda financiera de Novartis (Clinical Coordinating Center para asistir en inscripción de pacientes en estudio de fase III con el uso del Inhibidor de la Vía del Factor Tisular [Tissue Factor Pathway Inhibitor, TFPI] en neumonía grave adquirida en la comunidad [severe community acquired pneumonia, SCAP], con 30 000 \$ durante 2 años), Eisai (30 000 \$ durante 3 años), Astra Zeneca (30 000 \$ durante 1 año), Aggenix (30 000 \$ durante 1 año), Inimex (10 000 \$), Eisai (10 000 \$), Atoxbio (10 000 \$), Wyeth (20 000 \$), Sirtris (investigación preclínica por 50 000 \$) y Cellular Bioengineering Inc. (500 \$). Recibió honorarios de Novartis (comité de evaluación clínica, estudio de TFPI para SCAP, por 20 000 \$) y Eisai (25 000 \$). Recibió el reembolso de gastos de viaje/alojamiento de Sangart (supervisión de datos y seguridad, 2 000 \$), Spectral Diagnostics (supervisión de datos y seguridad, 2 000 \$), Takeda (supervisión de datos y seguridad, 2 000 \$) y grupo de estudios canadienses ROS II, estudio de oseltamivir (junta de supervisión de datos y seguridad; sin prestación económica). También es miembro de la Junta de Supervisión de Datos de Seguridad (Data Safety Monitoring Board) de Tetraphase (recibió 600 \$ en 2012).

El Dr. Sevransky recibió apoyo financiero para su institución por parte de Sirius Genomics Inc; fue médico adjunto para Idaho Technology (1 500 \$); es el investigador copríncipal de un estudio multicéntrico que evalúa la asociación entre los factores organizativos y estructurales de la unidad de cuidados intensivos, incluidos los protocolos y la mortalidad de pacientes. Sostiene que los protocolos sirven como recordatorios útiles para que los clínicos atareados tengan en cuenta ciertos tratamientos en pacientes con sepsis u otras enfermedades potencialmente mortales.

El Dr. Sprung recibió subsidios que se pagaron a su institución por parte de Artisan Pharma (25 000 \$-50 000 \$), Eisai, Corp (1 000 \$-5 000 \$ ACCESS), Ferring Pharmaceuticals A/S (5 000 \$-10 000 \$), Hutchinson Technology Incorporated (1 000 \$-5 000 \$) y Novartis Corp (menos de 1 000 \$). Su institución recibe apoyo financiero para pacientes inscritos en estudios clínicos por parte de Eisai Corporation (investigador principal para pacientes inscritos en el estudio ACCESS, por valor de 50 000 \$-100 000 \$), Takeda (investigador principal en un estudio que finalizó antes de que los pacientes se inscribieran). Recibió subsidios, que se pagaron a su institución, e ingresos por interconsulta por parte de Artisan Pharma/Asahi Pharma America Corp (25 000 \$-50 000 \$). Fue médico adjunto para Eli Lilly (cuantía de Sabbatical

Consulting por 10 000 \$-25 000 \$) y recibió honorarios de Eli Lilly (disertación por 1 000 \$-5 000 \$). Es un miembro de Australia and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group para el estudio NICE-SUGAR (para el que no se recibió prestación alguna); es un miembro del consejo del International Sepsis Forum (desde oct. 2010); ha mantenido un interés por la investigación de esteroides en sepsis, investigador principal (PI) del estudio Corticus, adopción de decisiones acerca de la terminación de la vida e investigador principal de los estudios Ethicus, Ethicatt y Welpicus.

El Dr. Douglas recibió subsidios que se pagaron a su institución por parte de Eli Lilly (PROWESS Shock), Eisai (centro del estudio), National Institutes of Health (Red SDRA), Accelr8 (diagnósticos VAP), CCCTG (Estudio Oscillate) y Hospira (Dexmedetomidine in Alcohol Withdrawal RCT). Su institución recibió un honorario de Society of Critical Care Medicine (Paragon ICU Improvement); fue médico adjunto para Eli Lilly (PROWESS Shock SC y Sepsis Genomics Study) de acuerdo con la política institucional; recibió pagos por facilitar testimonios profesionales (Smith Moore Leatherwood LLP); reembolsos de gastos de viaje/alojamiento por parte de Eli Lilly and Company (Comité directivo de PROWESS Shock) y la Society of Critical Care Medicine (Hospital Quality Alliance, Washington DC, cuatro veces por año, 2009-2011); recibió honorarios de Covidien (disertación no CME 2010, 500 \$) y del programa de University of Minnesota Center for Excellence in Critical Care CME (2009, 2010); tiene una patente pendiente para un monitor de elevación de respaldo de cama.

El Dr. Jaeschke ha revelado que no posee posibles conflictos de interés.

La Dra. Osborn fue médica adjunta de Sui Generis Health (200 \$). Su institución recibe apoyo financiero por parte de National Institutes of Health Research, Health Technology Assessment Programme-United Kingdom (médica en estudio para RCT relacionado con sepsis). Salario obtenido a través del subsidio NIHR financiado por el gobierno (no industrial). Subsidio concedido al investigador principal de ICNARC. Es una médica que participa en estudios de ProMISE.

El Dr. Nunnally recibió una beca para un capítulo sobre diabetes mellitus; es autor de editoriales que refuta el control clásico y estricto de la glucosa.

El Dr. Townsend es un defensor de la mejora en la calidad de la asistencia sanitaria.

El Dr. Reinhart fue médico adjunto para EISAI (miembro del Comité directivo - menos de 10 000 \$); BRAHMS Diagnostics (menos de 10 000 \$) y SIRS-Lab Jena (miembro fundador, menos de 10 000 \$). Recibió honorarios por disertaciones que incluyeron servicios en el departamento-conferenciantes para Biosyn Germany (menos de 10 000€) y Braun Melsungen (menos de 10 000€-10 000). Recibió regalías por parte de Edwards Life Sciences por ventas de catéteres venosos centrales de oxígeno (~100 000 \$).

La Dra. Kleinpell recibió compensación monetaria por proporcionar testimonios profesionales (cuatro deposiciones y un ensayo durante el año pasado). Su institución recibe subsidios de Agency for Healthcare Research and Quality y Prince Foundation (subsidio R01 de 4 años, PI y beca de la fundación de 3 años, Co-I). Recibió honorarios de Cleveland Clinic y de la asociación American Association of Critical Care Nurses por discursos clave en conferencias; recibió regalías por parte de McGraw Hill (coeditora de libro de reseñas sobre cuidados intensivos); reembolso de los gastos de viaje/alojamiento por parte de American Academy of Nurse Practitioners, Society of Critical Care Medicine y American Association of Critical Care Nurses (una noche en un hotel para una conferencia nacional).

El Dr. Deutschman posee una participación no financiera como coautor de las guías de Society of Critical Care Medicine's Glycemic Control.

La Dra. Machado recibió apoyo financiero ilimitado que se pagó a su institución por aplicar la campaña para sobrevivir a la sepsis en Brasil (Eli Lilly do Brasil); es la investigadora principal de un estudio en curso que trata sobre la vasopresina.

El Dr. Rubenfeld recibió apoyo financiero de agencias o fundaciones sin ánimo de lucro como el grupo National Institutes of Health (10 millones de dólares), la fundación Robert Wood Johnson Foundation (500 000 \$) y CIHR (200 000 \$). Su institución recibió subsidios de compañías con fines de lucro como Advanced Lifeline System (150 000 \$), Siemens (50 000 \$), Bayer (10 000 \$), Byk Gulden (15 000 \$), AstraZeneca (10 000 \$), Faron Pharmaceuticals (5 000 \$) y Cerus Corporation (11 000 \$). Recibió honorarios, tarifas de interconsultas, direcciones editoriales, regalías, cuotas de afiliación de Data and Safety Monitoring Board pagadas por Bayer (500 \$), DHD (1 000 \$), Eli Lilly (5 000 \$), Oxford University Press (10 000 \$), Hospira (15 000 \$), Cerner (5 000 \$), Pfizer (1 000 \$), KCI (7 500 \$), American Association for Respiratory Care (10 000 \$), American Thoracic Society (7 500 \$), BioMed Central (1 000 \$), National Institutes of Health (1 500 \$) y Alberta Heritage Foundation for Medical Research (250 \$). Tiene acceso a la base de datos o al apoyo intelectual (no financiero) de Cerner.

El Dr. Webb fue médico adjunto para AstraZeneca (anti-infecciosos, por 1 000 \$–5 000 \$) y Jansen-Cilag (anti-infecciosos, por 1 000 \$–5 000 \$). Recibió apoyo financiero de una beca de proyecto NHMRC (ARISE RECT de EGDT); beca de proyecto NHMRC y beca Fresenius sin restricciones (CHEST RECT de voluven vs. saline); RCT de esteroides en comparación con placebo para choque septicémico; beca de proyecto NHMRC (estudio BLISS sobre detección de bacterias por PRC en choque septicémico); Intensive Care Foundation-ANZ (RCT piloto de BLING para administración de betalactámicos por perfusión); Hospira (programa SPICE de investigación de sedación en delirio); NHMRC Centres for Research Excellent Grant (estudios microbiológicos de observación en enfermedades críticas); beca por valor indeterminado de Hospira (DAHlia RCT de dexmedetomidina para delirio agitado). Reembolso de gastos de viaje/alojamiento por parte de Jansen-Cilag (5 000 \$–10 000 \$) y AstraZeneca (1 000 \$–5 000 \$); posee la patente de una vacuna meningocócica. Preside el grupo de ensayos clínicos de ANZICS y es un investigador en estudios de EGDT, PCR para determinar la carga bacteriana y esteroides en el estudio de choque septicémico.

El Dr. Beale recibió compensación por su participación como miembro de la junta para Eisai, Inc, Applied Physiology, bioMérieux, Covidien, SIRS-Lab y Novartis; los honorarios por interconsultas se pagaron a su institución por parte de PriceSpective Ltd, Easton Associates (activador de la guanilato ciclasa soluble en terapias adyuvantes para el síndrome de dificultad respiratoria aguda/lesión pulmonar aguda para cuidados de apoyo y estrategias de ventilación), Eisai (eritorán) y Phillips (Respironics); proporcionó testimonio profesional para Eli Lilly and Company (se pagó a su institución); honorarios recibidos (se pagaron a su institución) de Applied Physiology (Applied Physiology PL SAB, Applied Physiology SAB, Bruselas, Satellite Symposium en ISICEM, Bruselas), bioMérieux (GeneXpert Focus Group, Francia), SIRS-Lab (SIRS-LAB SAB Forum, Bruselas y SIRS-LAB SAB, Lisboa), Eli Lilly (CHMP Hearing), Eisai (eritorán a través del plan de abordaje del directivo en Bruselas), Eli Lilly (Lunchtime Symposium, Viena), Covidien (junta de gabinete de

asesores sobre supervisión de adultos, Fráncfort), Covidien (Global Advisory Board CNIBP Boulder, Estados Unidos), Eli Lilly and Company (desarrollo de presentaciones educativas que incluye trabajos en el departamento de conferenciantes, escuela de cuidados intensivos presentada en el departamento; reembolso de gastos de viaje/alojamiento por parte de bioMérieux (GeneXpert Focus Group, Francia) y LiDCO (Winter Anaesthetic and Critical Care Review Conference), Surviving Sepsis Campaign (Publications Meeting, Nueva York; Care Bundles Conference, Manchester), SSC Publication Committee Meeting y SSC Executive Committee Meeting, Nashville; SSC Meeting, Manchester), Novartis (Advisory Board Meeting, Zurich), Institute of Biomedical Engineering, Hospital of the Future Grand Challenge Kick-Off Meeting, Hospital of the Future Grand Challenge Interviews EPSRC Headquarters, Swindon, Philips (Kick-Off Meeting, Boeblingen, Alemania; MET Conference, Copenhagen), Covidien (Adult Monitoring Advisory Board Meeting, Fráncfort), Eisai (ACCESS Investigators Meeting, Barcelona). Sus divulgaciones no financieras incluyen autoría de la declaración de su postura sobre la reanimación con fluidos del grupo de tareas ESICM sobre los coloides (aún por finalizar).

El Dr. Vincent recibió ingresos por interconsulta pagados a su institución por parte de AstraZeneca, Curacyte, Eli Lilly, Eisai, Ferring, GlaxoSmithKline, Merck y Pfizer. Su institución recibió honorarios en su nombre por parte de Astellas, AstraZeneca, Curacyte, Eli Lilly, Eisai, Ferring, Merck y Pfizer. Su institución recibió apoyo financiero de Astellas, Curacyte, Eli Lilly, Eisai, Ferring y Pfizer. Su institución recibió pagos por parte de Astellas, AstraZeneca, Curacyte, Eli Lilly, Eisai, Ferring, Merck y Pfizer por la realización de presentaciones educativas.

El Dr. Moreno fue médico adjunto para bioMérieux (junta de expertos). Es coautor de una publicación sobre corticosteroides en pacientes con choque septicémico. Es el autor de múltiples artículos que definen la sepsis y la estratificación del paciente con sepsis. Es también el autor de múltiples artículos que refutan la utilidad del conjunto de recomendaciones de sepsis.

La sepsis es una respuesta sistémica y perjudicial del huésped a la infección que provoca la sepsis grave (disfunción orgánica aguda secundaria a infección documentada o supuesta) y choque septicémico (sepsis grave sumada a hipotensión no revertida con reanimación mediante fluidos). La sepsis grave y el choque septicémico son grandes problemas de asistencia sanitaria, que afectan a millones de personas en todo el mundo cada año; una de cada cuatro personas muere a causa de ellos (a veces más), y la incidencia de ambos es cada vez más acuciante (1–5). Similar al politraumatismo, el infarto de miocardio agudo o al accidente cerebrovascular, la velocidad y la precisión del tratamiento administrado en las horas iniciales después del desarrollo de sepsis grave tienen grandes posibilidades de influir en el resultado.

Las recomendaciones de este documento pretenden proporcionar recomendaciones para el cuidado clínico de un paciente con sepsis grave o choque septicémico. Las recomendaciones de estas guías no pueden reemplazar la capacidad del médico de tomar decisiones cuando un paciente reúne un grupo único de variables clínicas. La mayor parte de estas recomendaciones son apropiadas para el paciente con sepsis grave tanto si se encuentra hospitalizado en la UCI como si no. De hecho, el comité cree que la mejora más notable en el resultado puede lograrse a través de la educación y el cambio en el proceso de aquellos que cuidan a los pacientes con sepsis grave no hospitalizados en la UCI y a lo largo del espectro de cuidado intensivo. Las limitaciones de recursos en algunas instituciones y países puede impedir que los médicos logren recomendaciones particulares. Por consiguiente, estas recomendaciones están previstas para mejorar la práctica (el comité considera esto un objetivo en práctica clínica) y no fueron creadas para representar normas asistenciales. El Comité de recomendaciones de la campaña sobrevivir a la sepsis (SSC) espera que, a lo largo del tiempo, particularmente a través de programas educativos, auditorías formales e iniciativas de mejora del desempeño de la retroalimentación, las recomendaciones influirán en el comportamiento del profesional sanitario junto al lecho del enfermo para reducir los efectos de la sepsis en todo el mundo.

## METODOLOGÍA

### Definiciones

La sepsis se define como la presencia (posible o documentada) de una infección junto con manifestaciones sistémicas de infección. La sepsis grave se define como sepsis sumada a disfunción orgánica inducida por sepsis o hipoperfusión tisular (**Tablas 1 y 2**) (6). A lo largo de este artículo y del conjunto de mejoras de desempeño que se incluyen, se realiza una distinción entre definiciones y objetivos o umbrales terapéuticos. La hipotensión inducida por sepsis se define como presión arterial sistólica (PAS) < 90 mm Hg o presión arterial media (PAM) < 70 mm Hg o una disminución de la PAS > 40 mm Hg o menor a dos desviaciones estándar por debajo de lo normal para la edad en ausencia de otras causas de hipotensión. Un ejemplo del objetivo terapéutico o del umbral típico para la reversión de la hipotensión puede observarse en el conjunto de recomendaciones de sepsis para el uso de vasopresores. En el conjunto de recomendaciones, el *umbral* de la PAM es  $\geq 65$  mm Hg El uso de *definición en comparación con umbral* será evidente a lo largo de este artículo. El choque septicémico se define como hipotensión inducida por sepsis que persiste a pesar de la reanimación adecuada con fluidos. La hipoperfusión tisular inducida por sepsis se define como hipotensión inducida por infección, lactato elevado u oliguria.

### Historial de las recomendaciones

Estas recomendaciones prácticas de carácter clínico son una revisión de las guías SSC de 2008 para el manejo de sepsis grave y el choque septicémico (7). Las recomendaciones SSC iniciales se publicaron en 2004 (8) e incorporaron la evidencia disponible a finales de 2003. La publicación de 2008 analizó la evidencia disponible a finales de 2007. La iteración más actual se basa en la búsqueda de bibliografía actualizada incorporada en el artículo elaborado durante el otoño de 2012.

## Selección y organización de los miembros del comité

La selección de los miembros del comité se basó en el interés y la experiencia en aspectos específicos de la sepsis. Los copresidentes y los miembros del comité ejecutivo fueron designados por la Sociedad de Medicina Intensiva y los organismos directivos de la Sociedad Europea de Medicina de Cuidados Intensivos. Cada organización patrocinadora designó un representante que tuviera experiencia en sepsis. Los miembros adicionales del comité fueron designados por los copresidentes y el comité ejecutivo para crear continuidad con la afiliación previa del comité así como para abordar también las necesidades de contenido para el proceso de desarrollo. Cuatro médicos clínicos con experiencia en la aplicación del proceso GRADE (denominado en este documento como grupo GRADE o Medicina basada en evidencia [Evidence-Based Medicine, EBM]) participaron en el desarrollo de las recomendaciones.

El proceso de desarrollo de las recomendaciones comenzó con la designación de encargados de grupo y la asignación de miembros del comité a grupos de acuerdo con su experiencia específica. Cada grupo era responsable de redactar el borrador de la actualización inicial a la edición 2008 en su área asignada (con principales elementos de información adicional incorporados en el artículo en desarrollo a finales de 2011 y principios de 2012).

Con contribuciones del grupo EBM, se llevó a cabo una reunión de grupo inicial para establecer procedimientos para la revisión de la bibliografía y el desarrollo de tablas para análisis de la evidencia. Los comités y sus subgrupos continuaron trabajando vía telefónica e Internet. Se celebraron varias reuniones posteriores de subgrupos y personas clave en las principales reuniones internacionales (grupos nominales), mientras se continuaba con el trabajo a través de teleconferencias y debates basados en procedimientos electrónicos entre subgrupos y miembros de todo el comité. Por último, se celebró una reunión de todos los encargados de grupo, miembros del comité ejecutivo y otros miembros clave del comité para finalizar el borrador del documento a fin de presentarlo a los revisores.

## Técnicas de búsqueda

Se realizó una búsqueda de bibliografía independiente para cada pregunta claramente definida. Los presidentes del comité trabajaron con los encargados de subgrupos para identificar términos de búsqueda pertinentes para incluir, al menos, *sepsis*, *sepsis grave*, *choque septicémico*, y *síndrome septicémico* cotejados con el área temática general del subgrupo, así como con las palabras clave apropiadas de la pregunta específica formulada. Se buscaron todas las preguntas utilizadas en las publicaciones de recomendaciones previas, así como también las nuevas preguntas pertinentes generadas mediante búsquedas generales relacionadas con la temática o ensayos recientes. Se les pidió específicamente a los autores que buscaran meta-análisis existentes relacionados con su pregunta y, como mínimo, una base de datos general (por ej., MEDLINE o EMBASE) y la Biblioteca Cochrane (tanto la Base de datos Cochrane de revisiones sistemáticas [The Cochrane Database of Systematic Reviews, CDSR] como la Base de datos de resúmenes de revisiones de efectividad [Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness, DARE]). Otras bases de datos fueron opcionales (ACP Journal Club, *Evidence-Based Medicine Journal*, Registro Cochrane de ensayos clínicos controlados [Cochrane Registry of Controlled

Clinical Trials]; Registro estándar internacional de ensayos clínicos controlados y aleatorizados [International Standard Randomized Controlled Trial Registry], disponible en <http://www.controlled-trials.com/isrctn/>) o el *meta*Registro de ensayos clínicos, disponible en [<http://www.controlled-trials.com/mrct/>]. Donde procedía, se resumió la evidencia disponible en forma de tablas de evidencia.

## Clasificación de recomendaciones

Aconsejamos a los autores que sigan los principios del sistema Clasificación de la valoración, el desarrollo y la evaluación de las recomendaciones (GRADE) para guiar la evaluación de la calidad de la evidencia desde alta (A) a muy baja (D) y para determinar la intensidad de las recomendaciones (Tablas 3 y 4). (9–11). El Comité directivo de SSC y los autores individuales colaboraron con los representantes de GRADE para aplicar el sistema durante el proceso de revisión de las recomendaciones SSC. Los miembros del grupo GRADE participaron directamente, ya sea personalmente o por correo electrónico, en todos los debates y las deliberaciones entre los miembros del comité de recomendaciones en cuanto a las decisiones de clasificación.

El sistema GRADE se basa en una evaluación secuencial de la calidad de la evidencia, seguida de la evaluación del equilibrio entre los beneficios y los riesgos, la carga, el coste, lo que lleva al desarrollo y la clasificación de la recomendación relativa a la gestión. Mantener la valoración de la calidad de evidencia y la solidez de las recomendaciones separadas de manera explícita constituye una característica fundamental y definitoria del enfoque GRADE. Este sistema clasifica la calidad de la evidencia como alta (grado A), moderada (grado B), baja (grado C) o muy baja (grado D). Los ensayos clínicos aleatorizados comienzan como evidencia de alta calidad pero pueden bajar de categoría debido a las limitaciones en implementación, inconsistencia o imprecisión de los resultados, el carácter indirecto de la evidencia y los posibles sesgos de información (Tabla 3). Los ejemplos de carácter indirecto de la evidencia incluyen poblaciones estudiadas, intervenciones utilizadas, resultados medidos y cómo estos se relacionan con la pregunta de interés. Los estudios de observación (no aleatorizados) bien realizados comienzan como evidencia de baja calidad, pero el nivel de calidad puede aumentar según una gran magnitud de efecto. Un ejemplo de esto es la calidad de la evidencia de la administración temprana de antibióticos. Las referencias a apéndices de contenido complementario digital de resumen de tablas de evidencia (GRADEpro Summary of Evidence Tables) aparecen a lo largo de este documento.

El sistema GRADE clasifica recomendaciones como sólidas (grado 1) o débiles (grado 2). Los factores que influyen en esta determinación se presentan en la Tabla 4. La designación de *solidez* o *debilidad* se considera de mayor importancia clínica que una diferencia en el nivel de letras de la calidad de evidencia. El comité evaluó si los efectos deseables de la adherencia pueden sopesar los efectos no deseables, y la solidez de una recomendación refleja el grado de confianza del grupo en esa evaluación. Por consiguiente, una recomendación sólida a favor de una intervención refleja la opinión del panel de expertos en relación con que los efectos deseables de la adherencia a una recomendación (resultados de salud beneficiosos; menor carga sobre el personal y los pacientes; ahorros en el coste) seguramente sopesarán los efectos no deseables (perjuicios para la salud; mayor carga sobre el personal y los pacientes; y mayores costes). Se tuvieron

**TABLA 1 CRITERIOS PARA EL DIAGNÓSTICO O SEPSIS****Infección, documentada o sospechosa, y los siguientes factores:**

## Variables generales

- Fiebre ( $> 38,3^{\circ}\text{C}$ )
- Hipotermia (temperatura base  $< 36^{\circ}\text{C}$ )
- Frecuencia cardíaca  $> 90/\text{min}^{-1}$  o más de dos sd por encima del valor normal según la edad
- Taquipnea
- Estado mental alterado
- Edema importante o equilibrio positivo de fluidos ( $> 20\text{ mL/kg}$  ml/kg durante más de 24 h)
- Hiper glucemia (glucosa en plasma  $> 140\text{ mg/dL}$  o  $7,7\text{ mmol/l}$ ) en ausencia de diabetes

## Variables inflamatorias

- Leucocitosis (recuento de glóbulos blancos [WBC]  $> 12\ 000\ \mu\text{L}^{-1}$ )
- Leucopenia (recuento de glóbulos blancos [WBC]  $< 4\ 000\ \mu\text{L}^{-1}$ )
- Recuento de WBC normal con más del 10% de formas inmaduras
- Proteína C reactiva en plasma superior a dos sd por encima del valor normal
- Procalcitonina en plasma superior a dos sd por encima del valor normal

## Variables hemodinámicas

- Presión arterial sistólica (PAS)  $< 90\text{ mm Hg}$ , PAM  $< 70\text{ mm Hg}$  o una disminución de la PAS  $> 40\text{ mm Hg}$  en adultos o inferior a dos sd por debajo de lo normal según la edad)

## Variables de disfunción orgánica

- Hipoxemia arterial ( $\text{Pao}_2/\text{FiO}_2 < 300$ )
- Oliguria aguda (diuresis  $< 0,5\text{ ml/kg/h}$  durante al menos 2 horas a pesar de una adecuada reanimación con fluidos)
- Aumento de creatinina  $> 0,5\text{ mg/dL}$  or  $44,2\ \mu\text{mol/L}$
- Anomalías en la coagulación (RIN  $> 1,5$  o aPTT  $> 60\text{ s}$ )
- Íleo (ausencia de borborismos)
- Trombocitopenia (recuento de plaquetas  $< 100\ 000\ \mu\text{L}^{-1}$ )
- Hiperbilirrubinemia (bilirrubina total en plasma  $> 4\text{ mg/dL}$  o  $70\ \mu\text{mol/L}$ )

## Variables de perfusión tisular

- Hyperlactatemia ( $> 1\text{ mmol/L}$ )
- Reducción en llenado capilar o moteado

WBC = glóbulo blanco; PAS = presión arterial sistólica; PAM = presión arterial media; RIN = razón internacional normalizada; aPTT = tiempo de tromboplastina parcial activado.

Los criterios para el diagnóstico de sepsis en la población pediátrica son signos y síntomas de inflamación e infección con hipertermia o hipotermia (temperatura rectal  $> 38,5^{\circ}$  o  $< 35^{\circ}\text{C}$ ), taquicardia (puede no observarse en paciones hipotérmicos) y al menos alguna de las siguientes indicaciones de función orgánica alterada: estado mental alterado, hipoxemia, aumento del nivel de lactato en suero o pulso saltón.

Adaptación de Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al: 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003; 31: 1250–1256.

en cuenta las posibles desventajas de realizar recomendaciones sólidas en presencia de evidencia de baja calidad. Una recomendación débil a favor de una intervención indica la opinión de que los efectos deseables de adherencia a una recomendación probablemente sopesarán los efectos no deseables, pero el panel no está seguro de estas compensaciones—ya sea porque un poco de la evidencia es de baja calidad (y por ende, permanece una incertidumbre acerca de los beneficios y riesgos) o los beneficios y las desventajas están estrechamente equilibrados—. Una

recomendación sólida se formula como “nosotros recomendamos” y una recomendación débil como “nosotros sugerimos.”

A lo largo del documento, se presenta una cantidad de declaraciones que o siguen recomendaciones clasificadas o aparecen como declaraciones enumeradas aisladas seguidas de “sin clasificar” entre paréntesis (UG). Según la opinión del comité, estas recomendaciones no son conducentes para el proceso GRADE.

Las implicaciones de denominar una recomendación como sólida son que los pacientes bien informados aceptarían tal intervención y que la mayoría de los médicos clínicos deberían

**TABLA 2 SEPSIS GRAVE****Definición de sepsis grave = hipoperfusión tisular o disfunción orgánica inducida por sepsis (cualquiera de los siguientes casos debido a la infección)**

Hipotensión inducida por sepsis

Lactato por encima de los límites máximos normales de laboratorio

Diuresis &lt; 0,5 ml/kg/h durante más de 2 h a pesar de una reanimación adecuada con fluidos

Lesión pulmonar aguda con  $P_{aO_2}/F_{iO_2} < 250$  con ausencia de neumonía como foco de infecciónLesión pulmonar aguda con  $P_{aO_2}/F_{iO_2} < 200$  por neumonía como foco de infecciónCreatinina > 2,0 mg/dL (176,8  $\mu$ mol/L)Bilirrubina > 2 mg/dL (34,2  $\mu$ mol/L)Recuento de plaquetas < 100 000  $\mu$ L

Coagulopatía (razón internacional normalizada &gt; 1.5)

Adaptación de Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al: 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003; 31: 1250–1256.

utilizarla en la mayoría de las situaciones. Pueden existir circunstancias en las que una recomendación sólida no puede o no debe seguirse para un individuo porque las preferencias o características clínicas de ese paciente hacen que la recomendación sea poco aplicable. Una recomendación sólida no implica automáticamente normas asistenciales. Por ejemplo, la recomendación sólida de administración de antibióticos dentro de la primera hora después del diagnóstico de sepsis grave, así como la recomendación de lograr una presión venosa central (PVC) de 8 mm Hg y una saturación de oxígeno venosa central ( $ScvO_2$ ) del 70% en las primeras 6 horas de la reanimación de hipoperfusión tisular inducida por sepsis, aunque considerados deseables, aún no son normas asistenciales según lo verifican los datos en la práctica.

La educación significativa de los miembros del comité sobre el enfoque GRADE amplió el proceso llevado a cabo durante los esfuerzos de 2008. Varios miembros del comité se capacitaron en el uso del software GRADEpro, lo que llevó a un uso más formal del sistema GRADE (12). Se distribuyeron las reglas acerca de la evaluación del conjunto de pruebas, y los representantes de GRADE se encontraban disponibles para proporcionar sugerencias durante el proceso. Los subgrupos se pusieron de acuerdo por vía electrónica acerca de las propuestas de proyecto que luego se presentaron a un debate general entre los encargados de los subgrupos, el Comité directivo de SSC (dos copresidentes, dos vicepresidentes y un miembro del comité general), y varios miembros clave del comité seleccionados que se reunieron en julio de 2011 en Chicago. Los resultados

**TABLA 3 DETERMINACIÓN DE LA CALIDAD DE LA EVIDENCIA**

Metodología subyacente

A (elevada) RCT

B (moderada) RCT bajados de categoría o estudios observacionales actualizados

C (baja) Estudios observacionales bien realizados con RCT de control

D (muy baja) Estudios controlados bajados de calidad y opiniones de expertos basadas en su evidencia

Factores que pueden disminuir la solidez de la evidencia

1. Baja calidad del planeamiento y la implementación de RCT disponibles, lo que sugiere una probabilidad alta de sesgo
2. Inconsistencias en los resultados, incluidos problemas con los análisis de subgrupo
3. Carácter indirecto de la evidencia (diferencias en la población, intervención, control, resultados, comparación)
4. Imprecisión en los resultados
5. Probabilidad elevada de sesgo de notificación

Principales factores que pueden aumentar la solidez de la evidencia

1. Extensa magnitud del efecto (evidencia directa, riesgo relativo > 2 sin factores de confusión creíbles)
2. Magnitud muy extensa del efecto con riesgo relativo > 5 sin amenazas contra la validez (por dos niveles)
3. Gradiente dosis-respuesta

RCT = ensayo clínico aleatorizado controlado (randomized controlled trial).

**TABLA 4 FACTORES QUE DETERMINAN RECOMENDACIONES SÓLIDAS EN COMPARACIÓN CON DÉBILES**

Lo que debe considerarse	Proceso recomendado
Evidencia elevada o moderada ( <i>¿Existe evidencia de calidad elevada o moderada?</i> )	Mientras más elevada sea la calidad de evidencia, más sólida será la recomendación.
Certeza acerca del equilibrio de beneficios en comparación con los daños y las cargas ( <i>¿Hay certeza?</i> )	Mientras más extensa sea la diferencia entre las consecuencias deseables e indeseables y la certeza sobre esa diferencia, más sólida será la recomendación. Mientras más pequeño sea el beneficio neto y mientras más baja sea la certeza sobre ese beneficio, más débil será la recomendación.
Certeza en o valores similares ( <i>¿Existe certeza o similitud?</i> )	Mientras más certeza o similitud haya en los valores y preferencias, más sólida será la recomendación.
Consecuencias sobre los recursos ( <i>¿Vale la pena utilizar los recursos según los beneficios esperados?</i> )	Mientras más bajo sea el coste de una intervención en comparación con su alternativa y otros costes relacionados con la decisión —es decir, menor cantidad de recursos consumidos— más sólida será la recomendación.

de ese debate se incorporaron en la versión siguiente de las recomendaciones y se volvieron a debatir con el grupo completo a través de correo electrónico. Las recomendaciones borrador se distribuyeron al comité en su totalidad y se finalizaron durante una reunión adicional del grupo nominal en Berlín en octubre de 2011. A continuación, las deliberaciones y decisiones volvieron a circular en el comité para su aprobación. A criterio de los presidentes y tras la celebración del debate, se resolvieron las propuestas conflictivas en cuanto a la denominación de las recomendaciones o las designaciones de solidez de evidencia a través de una votación formal entre los subgrupos y en reuniones del grupo nominal. El comité de redacción editó el artículo en cuanto a estilo y forma. Se logró la aprobación final de los encargados de los subgrupos y, posteriormente, de todo el comité. Para satisfacer la revisión por homólogos durante las etapas finales de aprobación para la publicación del artículo, se editaron varias recomendaciones con la aprobación del grupo de comité ejecutivo de SSC encargado de tales recomendaciones y de la dirección de EBM.

### Política de conflictos de interés

Desde los comicios de SSC en 2004, ningún miembro del comité representaba a la industria; no existían ingresos industriales hacia el desarrollo de las recomendaciones; y ningún representante de la industria se presentó en ninguna de las reuniones. No se permitió el conocimiento o el comentario de la industria sobre las recomendaciones. Ningún miembro del comité de recomendaciones recibió honorarios por ningún rol en el proceso de las recomendaciones de 2004, 2008 o 2012.

Una descripción detallada del proceso de divulgación y todas las divulgaciones de los autores aparecen en Supplemental Digital Content 1 (Contenido digital complementario 1), en <http://links.lww.com/CCM/A615>, en los materiales complementarios a este documento. En el **Apéndice B** se muestra un organigrama del proceso de divulgación de COI. Los miembros del comité con conflictos de interés financiero o no financiero/académico fueron anulados durante la sesión de debate cerrada y la votación sobre ese tema. Se buscaron la divulgación completa y la transparencia de todos los posibles conflictos de los miembros del comité.

En la revisión inicial, miembros del comité presentaron revelaciones sobre 68 conflictos de interés financieros (COI) y 54

revelaciones no financieras. Las divulgaciones de COI declaradas por 19 miembros fueron determinadas por el subcomité de COI como no relevantes para el proceso de contenido de las recomendaciones. Nueve, a quienes se determinó un COI (financiero y no financiero), se adjudicaron a la reasignación de grupo y se les pidió que se adhirieran a la política COI de SSC sobre el debate o la votación en cualquier reunión del comité donde se discutiera contenido pertinente a su COI. Nueve tenían conflictos de interés que no podían resolverse tan solo con la reasignación. Se le pidió a una de esas personas que abandonara el comité. A los otros ocho se les asignó a grupos en los que tendrían el menor COI. Se les pidió que trabajaran dentro de su grupo con sinceridad total cuando un tema por el que habían tenido COI se discutiera y no se les permitió trabajar como encargados del grupo. Al momento de la aprobación final del documento, se requirió una declaración de COI actualizada. No se informaron cuestiones de COI adicionales que requieran adjudicaciones complementarias.

## MANEJO DE SEPSIS GRAVE

### Problemas relacionados con la reanimación inicial e infección (Tabla 5)

#### A. Reanimación inicial

1. Recomendamos la reanimación protocolizada y cuantitativa de pacientes con hipoperfusión tisular inducida por sepsis (definida en este documento como hipotensión que persiste después de sobrecarga líquida inicial o concentración de lactato en sangre  $\geq 4$  mmol/L). Este protocolo debe iniciarse tan pronto como se identifique la hipoperfusión y no debe retrasarse el ingreso pendiente a la UCI. Durante las primeras 6 horas de reanimación, los objetivos de la reanimación inicial de hipoperfusión inducida por sepsis deben incluir todos los puntos siguientes como parte del protocolo de tratamiento (grado 1C):

- PVC 8–12 mm Hg
- PAM  $\geq 65$  mm Hg
- Diuresis  $\geq 0,5$  mL/kg/hr
- Saturación de oxígeno de la vena cava superior (Scvo<sub>2</sub>) o saturación de oxígeno venosa mixta (Svo<sub>2</sub>) 70 % o 65 %, respectivamente.



2. Sugerimos dirigir la reanimación para normalizar el lactato en pacientes con niveles de lactato elevados como marcador de hipoperfusión tisular (grado 2C).

**Fundamentos.** En un estudio aleatorizado, controlado, de centro único, la reanimación cuantitativa temprana aumentó la supervivencia de los pacientes del departamento de urgencias que presentan choque septicémico (13). La reanimación que está dirigida a los objetivos fisiológicos expresados en la recomendación 1 (arriba) para el período inicial de 6 horas estuvo asociada con una reducción absoluta de 15,9% en la tasa de mortalidad de 28 días. Esta estrategia, denominada *tratamiento temprano dirigido al objetivo*, se evaluó en un ensayo clínico multicéntrico de 314 pacientes con sepsis grave en ocho centros chinos (14). Este ensayo reveló una reducción absoluta de 17,7% en la mortalidad de 28 días (tasas de supervivencia, 75,2% vs. 57,5%,  $p = 0,001$ ). Una gran cantidad de otros estudios observacionales que utilizan formas similares de reanimación cuantitativa temprana en poblaciones de pacientes comparables han demostrado una

reducción significativa en la mortalidad en comparación con los testigos históricos de las instituciones; véase (**Supplemental Digital Content 2** (Contenido digital complementario 2) en <http://links.lww.com/CCM/A615>). La fase III de las actividades de SSC y el programa de mejora del desempeño internacional demostraron que la mortalidad de los pacientes septicémicos que presentan tanto la hipotensión como el lactato  $\geq 4$  mmol/l fue de 46,1%, similar a la mortalidad de 46,6% hallada en el primer ensayo clínico citado anteriormente (15). Como parte de los programas de mejora del desempeño, algunos hospitales han reducido el umbral de lactato para desencadenar la reanimación cuantitativa en los pacientes con sepsis grave, pero estos umbrales no fueron sometidos a ensayos aleatorizados.

El grupo de consenso evaluó el uso de PVC y los objetivos de  $SvO_2$  para que sean recomendados como objetivos fisiológicos de reanimación. Aunque existen limitaciones a la PVC como marcador de estado de volumen intravascular y respuesta a los fluidos, una PVC baja generalmente puede considerarse

## TABLA 5 RECOMENDACIONES: PROBLEMAS RELACIONADOS CON LA REANIMACIÓN INICIAL E INFECCIÓN

### A. Reanimación inicial

1. La reanimación protocolizada y cuantitativa de pacientes con hipoperfusión tisular inducida por sepsis (definida en este documento como hipotensión que persiste después de sobrecarga líquida inicial o concentración de lactato en sangre  $\geq 4$  mmol/L). Objetivos durante las primeras 6 h de reanimación:
  - a) Presión venosa central (PVC) 8–12 mm Hg
  - b) Presión arterial media (PAM)  $\geq 65$  mm Hg
  - c) Diuresis  $\geq 0,5$  mL/kg/h
  - d) Saturación de oxígeno venosa central (vena cava superior) o saturación de oxígeno venosa mixta de 70% o 65%, respectivamente (grado 1C).
2. En pacientes con niveles elevados de lactato con reanimación destinada a normalizar el lactato (grado 2C).

### B. Detección sistémica de sepsis y mejora del rendimiento

1. Detección rutinaria de pacientes gravemente enfermos y posiblemente infectados en busca de sepsis grave para permitir la aplicación precoz del tratamiento de sepsis (grado 1C).
2. Esfuerzos para mejorar el desempeño en sepsis grave (UG) en contextos hospitalarios.

### C. Diagnóstico

1. Cultivos clínicamente apropiados antes del tratamiento antibiótico si no se causan retrasos ( $> 45$  min) en el comienzo de la administración antibiótica (grado 1C). Al menos dos conjuntos de hemocultivos (en frascos aerobios y anaerobios) antes del tratamiento antibiótico, con al menos uno recogido por vía percutánea y otro recogido a través de cada dispositivo de acceso vascular, a menos que el dispositivo se haya insertado recientemente ( $< 48$  horas) (grado 1C).
2. Uso del ensayo 1,3 beta-D-glucano (grado 2B), ensayos de anticuerpos manano y antimanano (2C), si se encuentran disponibles, y la candidiasis invasiva en el diagnóstico diferencial como causa de la infección.
3. Estudios de imágenes realizados con urgencia para constatar el posible foco de la infección (UG).

### D. Tratamiento antibiótico

1. La administración de antibióticos intravenosos efectivos dentro de la primera hora después del reconocimiento de choque septicémico (grado 1B) y sepsis severa sin choque septicémico (grado 1C) debería ser el objetivo del tratamiento.
- 2a. El tratamiento antiinfección empírico inicial incluya uno o más fármacos que han demostrado actividad contra todos los patógenos probables (bacteriano y/o fúngico o vírico) y que penetran, en concentraciones adecuadas, en los tejidos que se supone son la fuente de sepsis (grado 1B).
- 2b. El régimen antimicrobiana debe volver a evaluarse diariamente con miras a una posible reducción (grado 1B).

(Continuación)

## TABLA 5 (CONTINUACIÓN) RECOMENDACIONES: PROBLEMAS RELACIONADOS CON LA REANIMACIÓN INICIAL E INFECCIÓN

3. El uso de niveles bajos de procalcitonina o biomarcadores similares para asistir al médico en la interrupción de antibióticos empíricos en pacientes que parecen ser septicémicos, pero que no tienen evidencia posterior de infección (grado 2C).
- 4a. Tratamiento empírico combinado para pacientes neutropénicos con sepsis grave (grado 2B) y para pacientes con patógenos bacterianos difíciles de tratar y resistentes a varios fármacos, como *Acinetobacter* y *Pseudomonas spp* (grado 2B). Para los pacientes seleccionados con infecciones severas asociadas con insuficiencia respiratoria y choque septicémico, la politerapia con un espectro extendido de betalactámicos y un aminoglucósido o fluoroquinolona se sugiere para bacteriemia de *P. aeruginosa* (grado 2B). De modo similar, una combinación más compleja de betalactámicos y un macrólido se sugiere para pacientes con choque septicémico de infecciones septicémicas de *Streptococcus pneumoniae* (grado 2B).
- 4b. El tratamiento de combinación empírica no debe administrarse durante un período superior a 3–5 días. La reducción de la dosis al tratamiento más apropiado de agente individual debe realizarse tan pronto como se conozca el perfil de sensibilidad (grado 2B).
5. La duración del tratamiento normalmente es de 7 a 10 días si está clínicamente indicado; las tandas más largas pueden ser apropiadas en pacientes que tienen una respuesta clínica lenta, focos de infección no drenados, bacteriemia con *S. aureus*; algunas infecciones fúngicas y víricas, o deficiencias inmunitarias; incluida la neutropenia (grado 2C).
6. El tratamiento antivírico se inicie tan pronto como sea posible en pacientes con sepsis grave o choque septicémico de origen vírico (grado 2C).
7. Los agentes antimicrobianos no se deben utilizar en pacientes con estados inflamatorios graves en los que se determinó causa no infecciosa (UG).

### E. Control de fuente

1. El diagnóstico anatómico específico de infección que requiera consideración sobre el control de una fuente emergente, se busque y diagnostique o se excluya tan pronto como sea posible, y que se realice una intervención para el control de fuente dentro de las primeras 12 horas desde el diagnóstico, de ser posible (grado 1C).
2. Cuando se identifique necrosis peripancreática infectada como una posible fuente de infección, la intervención definitiva debería posponerse hasta que los tejidos viables y no viables estén bien demarcados (grado 2B).
3. Cuando se requiere control de fuente en un paciente septicémico severo, se debe utilizar la intervención efectiva asociada con el menor traumatismo fisiológico (por ej., drenaje percutáneo en lugar de quirúrgico para un absceso) (UG).
4. Si los dispositivos de acceso intravascular son una posible fuente de sepsis severa o choque septicémico, deberían extraerse de inmediato después de que se hayan establecido otros accesos vasculares (UG).

### F. Prevención de infección

- 1a. La descontaminación oral selectiva y la descontaminación digestiva selectiva deben presentarse e investigarse como métodos para reducir la incidencia de neumonía asociada al respirador; esta medida de control de infección puede establecerse en entornos de asistencia sanitaria y en regiones donde esta metodología resulte ser efectiva (grado 2B).
- 1b. El gluconato de clorhexidina oral (chlorhexidine gluconate, CHG) sea utilizado como forma de descontaminación orofaríngea para reducir el riesgo de VAP en pacientes de UCI con sepsis severa (grado 2B).

como respaldo a una respuesta positiva de sobrecarga líquida. Las mediciones de saturación de oxígeno, tanto intermitentes como continuas, se determinaron como aceptables. Durante las primeras 6 horas de reanimación, si la  $ScvO_2$  era menos de 70% o si persiste la  $SvO_2$  equivalente a menos de 65% con lo que se considera una reposición del volumen intravascular adecuado en presencia de hipoperfusión tisular persistente, entonces las opciones son la perfusión de dobutamina (a un máximo de 20  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) o transfusión de hematocritos concentrados para lograr un hematocrito mayor o igual a 30% en un intento de lograr los objetivos de  $ScvO_2$  o  $SvO_2$ . La recomendación sólida para lograr una PVC de 8 mm Hg y una  $ScvO_2$  de 70% en las primeras 6 horas de la reanimación de hipoperfusión tisular inducida por sepsis, aunque considerada deseable, aún no se define como tratamiento de referencia según lo verifican los datos prácticos. La publicación de los resultados iniciales del programa SSC de mejora del desempeño internacional demostró que la adherencia a los objetivos de PVC y  $ScvO_2$  para la reanimación inicial fue baja (15).

En pacientes ventilados mecánicamente o aquellos con distensibilidad ventricular reducida preexistente y conocida, se debe lograr un objetivo más alto de PVC de 12 a 15 mm Hg para explicar el impedimento en el llenado (16). Se puede garantizar una consideración similar en circunstancias de un aumento en la presión abdominal (17). La PVC elevada también puede observarse con hipertensión de la arteria pulmonar preexistente y clínicamente significativa, se puede hacer uso de esta variable insostenible para explicar el estado de volumen intravascular. Aunque la causa de taquicardia en pacientes septicémicos puede ser multifactorial, una reducción de una elevada frecuencia del pulso mediante reanimación con fluidos es generalmente un marcador útil para mejorar el llenado intravascular. Estudios de observación publicados han demostrado una relación entre el buen resultado clínico en choque septicémico y  $PAM \geq 65$  mm Hg así como también  $ScvO_2 \geq 70\%$  (medido en la vena cava superior, ya sea de manera intermitente o continua [18]). Varios estudios respaldan el valor de reanimación protocolarizada temprana en sepsis grave y en hipoperfusión tisular inducida por

sepsis (19–24). Estudios de pacientes con choque indican que la  $SvO_2$  opera entre el 5% y el 7% por debajo de la  $ScvO_2$  (25). Mientras que el comité reconoció la polémica relativa a los objetivos de reanimación, un protocolo de reanimación cuantitativa temprana que utiliza PVC y gasometría venosa puede instituirse tanto en el servicio de urgencias como en el marco de la UCI (26). Las limitaciones reconocidas a la presión de llenado ventricular estática existen como sustitutos de la reanimación con fluidos (27, 28), pero la medición de PVC es actualmente el objetivo fácilmente obtenible para la reanimación con fluidos. Dirigir las medidas dinámicas de reactividad a los fluidos durante la reanimación, incluidos el flujo, los índices posiblemente volumétricos y los cambios microcirculatorios puede tener sus ventajas (29–32). Las tecnologías disponibles permiten la medición del flujo clínico (33, 34); sin embargo, la eficacia de estas técnicas de supervisión para influenciar los resultados clínicos de reanimación de sepsis temprana es incompleta y requiere estudios adicionales antes de su aprobación.

La prevalencia global de pacientes con sepsis grave que presentan inicialmente hipotensión con lactato  $\geq 4$  mmol/l, solamente hipotensión o solamente lactato  $\geq 4$  mmol/L, se registran con el 16,6%, el 49,5% y el 5,4%, respectivamente (15). La tasa de mortalidad es alta en pacientes septicémicos con hipotensión y lactato  $\geq 4$  mmol/L (46,1%) (15), y también aumenta en pacientes septicémicos graves con solo hipotensión (36,7%) y solo lactato  $\geq 4$  mmol/L (30%) (15). Si la  $ScvO_2$  no está disponible, la normalización de lactato puede ser una opción posible en el paciente con hipoperfusión tisular inducida por sepsis grave. La normalización de  $ScvO_2$  y la normalización de lactato también pueden utilizarse como criterio de valoración combinado cuando ambas estén disponibles. Dos ensayos multicéntricos y aleatorizados evaluaron una estrategia de reanimación que incluyó reducción de lactato como un objetivo único o un objetivo combinado con normalización de  $ScvO_2$  (35, 36). El primer ensayo informó que la reanimación cuantitativa temprana basada en depuración de lactato (disminución de al menos el 10%) no fue inferior a la reanimación cuantitativa temprana basada en lograr una  $ScvO_2$  del 70% o más (35). El grupo con intención de tratamiento contenía 300, pero la cantidad de pacientes que realmente necesitaban normalización de  $ScvO_2$  o depuración de lactato fue pequeña ( $n = 30$ ). El segundo ensayo incluyó 348 pacientes con niveles de lactato  $\geq 3$  mmol/L (36). La estrategia en este ensayo se basó en una disminución mayor o igual al 20% en los niveles de lactato cada 2 horas durante las primeras 8 horas además de un logro del objetivo  $ScvO_2$  y se asoció con un 9,6% de reducción absoluta en mortalidad ( $p = 0,067$ ; razón de riesgos ajustada, 0,61; CI del 95%, 0,43–0,87;  $p = 0,006$ ).

## B. Detección sistémica de sepsis y mejora del rendimiento

1. Recomendamos realizar una detección sistémica de rutina de pacientes gravemente enfermos y posiblemente infectados en busca de sepsis grave para aumentar la identificación precoz de sepsis y permitir la implementación del tratamiento temprano de sepsis (grado 1C).

**Fundamentos.** La identificación temprana de sepsis y la implementación de tratamientos precoces basados en evidencia se han documentado para mejorar los resultados y disminuir la mortalidad relacionada con la sepsis (15). Se cree que

la reducción en el tiempo de diagnóstico de sepsis grave es un componente fundamental en la reducción de la mortalidad por disfunción orgánica múltiple relacionada con sepsis (35). La falta de reconocimiento temprano es un obstáculo importante para la iniciación del conjunto de recomendaciones. Las herramientas de detección de sepsis se han desarrollado para controlar a los pacientes ingresados en la UCI (37–41), y su implementación ha estado asociada con una disminución en la mortalidad relacionada con sepsis (15).

2. Los esfuerzos para mejorar el desempeño en sepsis grave deben centrarse en mejorar los resultados del paciente (UG).

**Fundamentos.** Los esfuerzos para mejorar el desempeño en sepsis están relacionados con mejoras en los resultados del paciente (19, 42–46). La mejora en el cuidado a través de un aumento en el cumplimiento con los indicadores de calidad de sepsis es el objetivo de un programa destinado a introducir mejoras en el tratamiento de sepsis grave (47). El tratamiento de sepsis requiere un equipo multidisciplinario (médicos, personal de enfermería, farmacéuticos, neumólogos, nutricionistas y personal de administración) y colaboraciones de múltiples especialidades (medicina, cirugía y medicina de urgencias) para maximizar las posibilidades de éxito. La evaluación del cambio en el proceso requiere educación constante, desarrollo e implementación del protocolo, obtención de datos, mediciones de indicadores y autorregulación para facilitar la mejora continua del desarrollo. Las sesiones educativas en curso proporcionan una autorregulación sobre el cumplimiento de los indicadores y puede ayudar a identificar áreas para esfuerzos de mejora adicionales. Además de los esfuerzos de educación médica continua de introducir recomendaciones para la práctica clínica, los esfuerzos de traducción de conocimientos han sido introducidos recientemente como un modo de promover el uso de evidencia de alta calidad en el comportamiento cambiante (48). La implementación del protocolo relacionada con la educación y la autorregulación sobre el desempeño ha demostrado cambiar el comportamiento de los médicos clínicos y se asocia con las mejoras en los resultados y la rentabilidad en la sepsis grave (19, 23, 24, 49). En asociación con el Instituto de mejora de asistencia sanitaria (Institute for Healthcare Improvement), la fase III de la Campaña para sobrevivir a la sepsis dirigió la implementación de un conjunto central (“conjunto de recomendaciones”) de recomendaciones en entornos hospitalarios donde se midieron el cambio en el comportamiento y el impacto clínico (50). Las directrices de SSC y los conjuntos de recomendaciones pueden utilizarse como base de un programa de mejora de desempeño de la sepsis.

La aplicación de los conjuntos de recomendaciones de sepsis de la SSC resultaron en una mejora continua y prolongada de la calidad en el cuidado de sepsis y se asoció con la reducción de la mortalidad (15). El análisis de los datos de cerca de 32 000 históricos clínicos de pacientes recopilados de 239 hospitales en 17 países entre septiembre de 2011 como parte de la fase III de la campaña reveló la revisión de los conjuntos de recomendaciones junto con las directrices de 2012. Como resultado, para la versión de 2012, el conjunto de recomendaciones de manejo y de reanimación se dividió en dos partes y se modificó tal como se muestra en la **Figura 1**. Para los indicadores de calidad de la mejora en el desempeño, no se consideraron los umbrales objetivo de reanimación. Sin embargo, los objetivos

## CONJUNTOS DE RECOMENDACIONES DE LA CAMPAÑA PARA SOBREVIVIR A LA SEPSIS

### PASOS QUE HAN DE REALIZARSE EN UN PLAZO DE 3 HORAS:

- 1) Medir el nivel de lactato
- 2) Extraer hemocultivos antes de administrar antibióticos
- 3) Administrar antibióticos de amplio espectro
- 4) Administrar 30 ml/kg de cristaloides para hipotensión o  $\geq 4$  mmol/l de lactato

### PASOS QUE HAN DE REALIZARSE EN UN PLAZO DE 6 HORAS:

- 5) Aplicar vasopresores (para hipotensión que no responde a la reanimación inicial con fluidos) para mantener una presión arterial media (PAM)  $\geq 65$  mm Hg
- 6) En caso de hipotensión arterial persistente a pesar de la reanimación de volumen (choque septicémico) o 4 mmol/l (36 mg/dl) de lactato inicial:
  - Medir la presión venosa central (PVC)\*
  - Medir la saturación de oxígeno venosa central ( $Scvo_2$ )\*
- 7) Volver a medir el lactato si inicialmente era elevado\*

\*Los objetivos de la reanimación cuantitativa incluidos en las recomendaciones se corresponden con una PVC  $\geq 8$  mm Hg,  $Scvo_2 \geq 70\%$  y normalización del lactato.

**Figura 1.** Conjuntos de recomendaciones de la Campaña para sobrevivir a la sepsis.

recomendados de las guías se incluyen con los conjuntos de recomendaciones a modo de referencia.

### C. Diagnóstico

1. Recomendamos obtener cultivos apropiados antes de que se inicie el tratamiento antibiótico si tales cultivos no causan un retraso importante ( $> 45$  minutos) en el comienzo de la administración antibiótica (grado 1C). Para optimizar la identificación de bacterias causales, recomendamos la obtención de al menos dos conjuntos de hemocultivos (en frascos aerobios y anaerobios) antes del tratamiento antibiótico, con al menos uno recogido por vía percutánea y otro recogido a través de cada dispositivo de acceso vascular, a menos que el dispositivo se haya insertado recientemente ( $< 48$  horas). Estos hemocultivos pueden obtenerse al mismo tiempo si se extraen de diferentes lugares. Los cultivos de otros lugares (preferiblemente cuantitativos donde corresponda), como orina, líquido cefalorraquídeo, heridas, secreciones respiratorias y otros fluidos corporales que podrían ser la fuente de infección, deben obtenerse también antes del tratamiento antibiótico si el hacerlo no causa un retraso importante en la administración antibiótica (grado 1C).

**Fundamentos.** Aunque el muestreo no debe retrasar la administración puntual de los agentes antimicrobianos en pacientes con sepsis grave (por ej., punción lumbar en meningitis presunta), es esencial la obtención de cultivos apropiados antes de la administración de antibióticos para confirmar la infección y los patógenos responsables y para permitir la reducción de la dosis del tratamiento antibiótico después de la recepción del perfil de sensibilidad. Las muestras pueden refrigerarse o congelarse si el procesamiento no se puede realizar de forma inmediata. Debido a que la esterilización rápida de los hemocultivos puede ocurrir dentro de las primeras horas después de la primera dosis de antibióticos, la obtención de esos cultivos antes del tratamiento es esencial si se quiere identificar la bacteria causal. Se recomiendan dos o más hemocultivos (51). En pacientes con catéteres permanentes (durante más de 48 horas), al menos se debe extraer un hemocultivo a través del lumen de cada dispositivo de acceso vascular (de ser factible, particularmente con los dispositivos vasculares con signos de inflamación, disfunción en el catéter o indicios de formaciones de trombos). La obtención

de hemocultivos periféricamente y a través de un dispositivo de acceso vascular es una estrategia importante. Si se recupera la misma bacteria de ambos cultivos, aumenta la probabilidad de que la bacteria esté causando la sepsis grave.

Además, si volúmenes equivalentes de sangre extraída para cultivo y el dispositivo de acceso vascular es positivo mucho antes que el hemocultivo periférico (es decir, más de 2 horas antes), los datos respaldan el concepto de que el dispositivo de acceso vascular es el foco de la infección (36, 51, 52). Los cultivos cuantitativos del catéter y la sangre periférica también pueden ser útiles para determi-

nar si el catéter es la fuente de infección. El volumen de cantidad extraída con el tubo de cultivo debe ser  $\geq 10$  mL (53). Los cultivos cuantitativos (o semicuantitativos) de las secreciones traqueobronquiales se recomiendan generalmente para el diagnóstico de neumonía asociada al respirador (54), pero su valor diagnóstico permanece poco claro (55).

La tinción de Gram puede ser útil, en particular para las muestras de las vías respiratorias, para determinar si las células inflamatorias están presentes (más de cinco leucocitos polimorfonucleares/campo de alta resolución y menos de diez células escamosas/campo de baja resolución) y si los resultados del cultivo darán a conocer patógenos de las vías respiratorias bajas. Se recomienda realizar pruebas rápidas del antígeno de la gripe durante períodos de un aumento en la actividad gripal. Una historia específica puede proporcionar información vital acerca de los factores de posibles riesgos de infección y los posibles patógenos en zonas tisulares específicas. El posible rol de los biomarcadores para el diagnóstico de infección en pacientes que presentan sepsis grave permanece indefinido. Aún no se ha demostrado la utilidad de los niveles de procalcitonina u otros biomarcadores (como la proteína C reactiva) para distinguir las características inflamatorias agudas de la sepsis de otras causas de inflamación generalizada (por ej., posoperatoria u otras formas de choque). No se puede dar ninguna recomendación acerca del uso de estos marcadores para distinguir entre infección grave y otros estados inflamatorios agudos (56–58).

En el futuro cercano, los métodos de diagnóstico rápidos no basados en cultivos (reacción en cadena de la polimerasa, espectroscopía de masas o micromatrices) pueden resultar útiles para una identificación más rápida de los patógenos y los principales determinantes de resistencia a los antibióticos (59). Estas metodologías podrían resultar útiles para los patógenos de cultivo difícil o en situaciones clínicas donde los agentes antimicrobianos empíricos se han administrado antes de que se obtengan las muestras de cultivo. La experiencia clínica continúa siendo limitada, y se requieren más estudios clínicos antes de recomendar estos métodos moleculares sin cultivo como un reemplazo de los métodos de hemocultivo habituales (60, 61).

2. Sugerimos el uso de análisis del 1,3  $\beta$ -d-glucano (grado 2B), análisis de anticuerpos manano y antimanano (grado 2C) cuando la candidiasis invasiva se encuentra presente en el diagnóstico diferencial de infección.

**Fundamentos.** El diagnóstico de micosis sistémica (generalmente candidiasis) en el paciente en estado crítico puede ser desafiante, y las metodologías de diagnóstico rápido, como los análisis de detección de anticuerpos y antígenos, pueden ayudar a detectar la candidiasis en el paciente de UCI. Estas pruebas sugeridas han demostrado tener resultados positivos mucho antes que los métodos de cultivo estándar (62–67), pero las reacciones de falso positivo pueden ocurrir con la colonización por sí sola, y se requieren estudios adicionales sobre su utilidad diagnóstica en el manejo de micosis en la UCI (65).

3. Recomendamos que los estudios de diagnóstico por imágenes se lleven a cabo de inmediato para tratar de constatar una posible fuente de infección. Se deben obtener muestras de las posibles fuentes de infección según se vayan identificando y en consideración del riesgo del paciente de traslado y de técnicas invasivas (por ej., coordinación cuidadosa y supervisión agresiva en caso de que se decida trasladarlo para una aspiración con aguja guiada por tomografía computarizada). Estudios clínicos, como ecografías, podrían evitar el traslado del paciente (UG).

**Fundamentos.** Los estudios de diagnóstico pueden identificar una fuente de infección que requiera la extracción de un cuerpo extraño o el drenaje para maximizar la probabilidad de obtener una respuesta satisfactoria al tratamiento. Aun en los centros sanitarios más organizados y bien dotados de personal, el traslado de pacientes puede resultar peligroso, como también lo puede ser el ubicar a pacientes en dispositivos de diagnóstico por imágenes externos a la unidad a los que es difícil acceder y cuya supervisión resulta complicada. Por consiguiente, es obligatorio equilibrar el riesgo y el beneficio en estos contextos.

#### D. Tratamiento antibiótico

1. La administración de antibióticos intravenosos efectivos dentro de la primera hora después del reconocimiento de choque septicémico (grado 1B) y sepsis grave sin choque septicémico (grado 1C) debería ser el objetivo del tratamiento. **Nota:** Aunque el peso de la evidencia respalda la administración inmediata de antibióticos después del reconocimiento de sepsis grave y choque septicémico, la probabilidad con la que los médicos clínicos pueden lograr este estado ideal no se ha evaluado científicamente.

**Fundamentos.** Cuando se tratan pacientes con sepsis grave o choque septicémico, las prioridades principales son establecer el acceso vascular y comenzar una reanimación intensiva con fluidos. La perfusión inmediata de agentes antimicrobianos también debe ser una prioridad y puede requerir puertos adicionales de acceso vascular (68, 69). En presencia de choque septicémico, cada hora de demora en lograr la administración de antibióticos efectivos se asocia con un aumento medible de la mortalidad en varios estudios (15, 68, 70–72). En general, la preponderancia de los datos que respaldan la administración de antibióticos tan pronto como sea posible en pacientes con sepsis grave con o sin choque septicémico (15, 68, 70–77). La administración de agentes antimicrobianos con un espectro de actividad que posiblemente trate los patógenos responsables de manera eficaz dentro de la primera hora a partir del diagnóstico de sepsis grave y choque septicémico. Las consideraciones prácticas, por ejemplo los desafíos con la identificación temprana de los médicos clínicos de pacientes o complejidades operativas en la cadena de administración del fármaco, representan variables no estudiadas que

pueden repercutir en la consecución de este objetivo. Los ensayos futuros deberían tratar de proporcionar una base de evidencia en este sentido. Este debería ser el objetivo cuando se tratan pacientes con choque septicémico, independientemente de que estos se encuentren en planta, en urgencias o en la UCI. La recomendación sólida de administración de antibióticos dentro de la primera hora desde el diagnóstico de sepsis grave y choque septicémico, aunque se evaluó como deseable, todavía no es el tratamiento de referencia según lo verifican los datos prácticos publicados (15).

Si los agentes antimicrobianos no pueden combinarse y administrarse de inmediato desde la farmacia, establecer un suministro de antibióticos premezclados para tales situaciones urgentes es una estrategia apropiada para asegurar la correcta administración. Muchos antibióticos no permanecerán estables si se premezclan en una solución. Este riesgo cabe tenerlo en cuenta en instituciones que dependen de soluciones premezcladas para la disponibilidad rápida de antibióticos. Al elegir la terapia antibiótica, los médicos tienen que estar al tanto de que algunos agentes antimicrobianos tienen la ventaja de administración en bolo, mientras que otros requieren una perfusión más prolongada. Por consiguiente, si el acceso vascular es limitado y se tienen que profundizar varios agentes diferentes, los fármacos en bolo pueden ser una ventaja.

2a. Recomendamos que el tratamiento empírico inicial contra la infección incluya uno o más fármacos que han demostrado actividad contra todos los patógenos probables (bacteriano, o fúngico o vírico) y que penetran, en concentraciones adecuadas, en los tejidos que presumiblemente son el origen de la sepsis (grado 1B).

**Fundamentos.** La elección del tratamiento antibiótico empírico depende de cuestiones complejas relacionadas con los antecedentes del paciente, entre otras, intolerancias a los fármacos, recepción reciente de antibióticos (3 meses previos), enfermedad subyacente, síndrome clínico y patrones de sensibilidad de patógenos en la comunidad y el hospital, en relación a las cuales se ha documentado la colonización o infección del paciente. Los patógenos más comunes que causan choque septicémico en pacientes hospitalizados son bacterias grampositivas, seguidas de gramnegativas y microorganismos bacterianos mixtos. En pacientes seleccionados, se deben tener en cuenta la candidiasis, el síndrome de choque tóxico y una variedad de patógenos poco comunes. Existe una gama particularmente alta de posibles patógenos para los pacientes neutropénicos. En general, se deben evitar los agentes utilizados recientemente contra la infección. Al elegir un tratamiento empírico, los médicos deben estar al tanto de la virulencia y la creciente prevalencia de *Staphylococcus aureus*, resistente a la oxacilina (meticilina)-, y de la resistencia a betalactamasa de amplio espectro y fármacos carbapenémicos entre los bacilos gramnegativos en algunas comunidades y entornos de asistencia sanitaria. Entre las regiones en las que la prevalencia de las bacterias resistentes a los fármacos es importante, se garantiza el tratamiento empírico adecuado para tratar estos patógenos.

Los clínicos también deben tener en cuenta si la candidemia es un patógeno probable al elegir el tratamiento inicial. Cuando se estime oportuno, la selección de un tratamiento antifúngico empírico (por ej., equinocandina, triazoles como el fluconazol o formulación de anfotericina B) debe confeccionarse de acuerdo con la estructura local de las especies de *Candida* más prevalentes

y cualquier exposición reciente a fármacos antifúngicos (78). Guías recientes de la Sociedad Estadounidense de Enfermedades Infecciosas (Infectious Diseases Society of America, IDSA) recomiendan fluconazol o una equinocandina. El uso empírico de una equinocandina se prefiere en la mayoría de los pacientes con enfermedades graves, particularmente en aquellos pacientes que han sido tratados recientemente con agentes antifúngicos, o si se sospecha una infección *Cándida glabrata* a partir de datos de cultivos anteriores. El conocimiento de las estructuras de resistencia local a los agentes antifúngicos debe guiar la selección de fármacos hasta que se obtengan los resultados de las pruebas de sensibilidad fúngica, si están disponibles. Los factores de riesgo de candidemia, tales como un estado de inmunodepresión o neutropenia, tratamiento antibiótico intenso previo o colonización en múltiples lugares, también deben contemplarse al elegir un tratamiento inicial.

Debido a que los pacientes con sepsis grave o choque septicémico tienen poco margen de error en la elección de tratamiento, la selección inicial de tratamiento antibiótico tiene que ser lo suficientemente amplia para cubrir todos los patógenos probables. Las elecciones de antibióticos tendrían que guiarse por las estructuras locales de prevalencia de patógenos bacterianos y datos de sensibilidad. Existe abundante evidencia acerca de cómo el fracaso en la iniciación de un tratamiento apropiado (por ej., tratamiento con actividad contra el patógeno que posteriormente se identifica como el agente causal) se correlaciona con el aumento en la morbilidad y mortalidad en pacientes con sepsis grave o choque septicémico (68, 71, 79, 80). La exposición reciente a antibióticos (dentro de los últimos 3 meses) debe considerarse dentro de las posibilidades de un tratamiento antibiótico empírico. Los pacientes con sepsis grave o choque septicémico requieren tratamientos de amplio espectro hasta que la bacteria causal y sus sensibilidades antibióticas estén definidas. Aunque una restricción global de antibióticos es una estrategia importante para reducir el desarrollo de resistencia antibiótica y para reducir los costes, no es una estrategia apropiada en el tratamiento inicial para esta población de pacientes. Sin embargo, tan pronto como se identifique el patógeno causal, se debe realizar una reducción de la dosis seleccionando el agente antimicrobiano más apropiado que cubra el patógeno y que, además, resulte seguro y rentable. Se estimula la colaboración con programas de administración de antibióticos, donde existan, para asegurar las opciones apropiadas y la rápida disponibilidad de antibióticos efectivos para tratar a pacientes septicémicos. Todos los pacientes deben recibir una dosis de carga completa para cada agente. Los pacientes con sepsis generalmente tienen función hepática o renal irregular y vacilante, o pueden presentar anomalías en los volúmenes altos de distribución debido a la reanimación intensa con fluidos, lo que requiere un ajuste de dosis. La supervisión de la concentración sérica de fármacos puede ser útil en el marco de hospitalización en la UCI para aquellos fármacos que pueden medirse con rapidez. Se requieren conocimientos especializados significativos para asegurar que las concentraciones séricas maximicen la eficacia y minimicen la toxicidad (81, 82).

2b. El tratamiento antibiótico debe volver a evaluarse diariamente en busca de una posible reducción de la dosis para prevenir el desarrollo de la resistencia, reducir la toxicidad y minimizar los costes (grado 1B).

**Fundamentos.** Tras identificar el patógeno causal, cabe seleccionar el agente antimicrobiano más apropiado que cubra

el patógeno y que, además, resulte seguro y rentable. En algunos casos, puede estar indicado el uso continuo de combinaciones específicas de antibióticos incluso después de que se disponga de la prueba de sensibilidad (por ej., *Pseudomonas* spp. con sensibilidad únicamente a aminoglucósidos; endocarditis enterocócica; infecciones; *Acinetobacter* spp. sensibles solo a polimixina). Las decisiones sobre las elecciones antibióticas definitivas deben basarse en el tipo de patógeno, las características de los pacientes y los regímenes de tratamiento preferidos por el hospital.

Reducir el espectro de cobertura antibiótica y reducir la duración del tratamiento antibiótico reducirá la probabilidad de que el paciente desarrolle sobreinfección con otras bacterias patógenas y resistentes, tales como la especie *Cándida* species, *Clostridium difficile* o *Enterococcus faecium* resistente a la vancomicina. Sin embargo, el deseo de minimizar las sobreinfecciones y otras complicaciones no debe tener prioridad sobre la aplicación de un tratamiento para curar la infección que causó la sepsis grave o el choque septicémico.

3. Sugerimos el uso de niveles bajos de procalcitonina o biomarcadores similares para ayudar al médico en la interrupción de antibióticos empíricos en pacientes que parecen ser septicémicos, pero que no tienen evidencia posterior de infección (grado 2C).

**Fundamentos.** Esta sugerencia se afirma gracias al predominio de literatura publicada que se relaciona con el uso de procalcitonina como herramienta para interrumpir los antibióticos innecesarios (58, 58, 83). Sin embargo, la experiencia clínica con esta estrategia es limitada y la posibilidad de que sea perjudicial todavía suscita preocupación (83). No existe evidencia que demuestre que esta práctica reduce la prevalencia de resistencia antibiótica o el riesgo de diarrea relacionada con antibióticos a raíz de *C. difficile*. Un estudio reciente fracasó en demostrar algún beneficio de la medición de procalcitonina diaria en el tratamiento antibiótico temprano o de la supervivencia (84).

4a. El tratamiento empírico debe tratar de proporcionar actividad antibiótica contra los patógenos más probables en función de la enfermedad que presenta cada paciente y de sus patrones de infección. Sugerimos la combinación de tratamiento empírico para los pacientes neutropénicos con sepsis grave (grado 2B) y para los pacientes con patógenos bacterianos difíciles de tratar y resistentes a múltiples fármacos, tales como *Acinetobacter* y *Pseudomonas* spp. (grado 2B). Para los pacientes seleccionados con infecciones graves asociadas con insuficiencia respiratoria y choque septicémico, la politerapia con un espectro extendido de betalactámicos y un aminoglucósido o fluoroquinolona se sugiere para bacteriemia de *P. aeruginosa* (grado 2B). De modo similar, se sugiere una combinación más compleja de betalactámicos y un macrólido para pacientes con choque septicémico de infecciones septicémicas de *Streptococcus pneumoniae* (grado 2B).

**Fundamentos.** Las combinaciones complejas podrían ser necesarias en situaciones en que los patógenos sumamente resistentes a los antibióticos prevalecen, con tratamientos que incorporan fármacos carbapenémicos, colistina, rifampina u otros agentes agentes. Sin embargo, un ensayo controlado reciente sugirió que la adición de fluoroquinolona a un fármaco carbapenémico como tratamiento empírico no mejoró el resultado en una población con bajo riesgo de infección con microorganismos resistentes (85).

4b. Sugerimos que la politerapia, cuando se utiliza de manera empírica en pacientes con sepsis grave, no debe administrarse durante más de 3 a 5 días. La reducción de la dosis al tratamiento más apropiado de agente individual debe realizarse tan pronto como se conozca el perfil de sensibilidad (grado 2B). Las excepciones incluyen monoterapia de aminoglucósidos, que debe evitarse en general, particularmente para la sepsis *P. aeruginosa* y para las formas seleccionadas de endocarditis, cuando las combinaciones prolongadas de combinaciones de antibióticos se garanticen.

**Fundamentos.** Un análisis de combinación de tendencia, meta-análisis y análisis de metarregresión, junto con estudios de observación complementarios, han demostrado que el tratamiento de combinación produce un resultado clínico superior en pacientes septicémicos gravemente enfermos con un alto riesgo de muerte (86–90). A la luz del aumento en la frecuencia de resistencia a agentes antimicrobianos en varias partes del mundo, la cobertura de amplio espectro generalmente requiere el uso inicial de combinaciones de agentes antimicrobianos. La terapia de combinación utilizada en este contexto connota al menos dos clases diferentes de antibióticos (generalmente un agente betalactámico con un macrólido, fluoroquinolona o aminoglucósido para pacientes seleccionados). Sin embargo, un ensayo controlado sugirió que cuando se utiliza el fármaco carbapenémico como tratamiento empírico en una población con bajo riesgo de infección con microorganismos resistentes, la adición de fluoroquinolona no mejora el resultado de los pacientes (85). Una variedad de otros estudios de observación recientes y algunos ensayos pequeños y prospectivos que respaldan la politerapia inicial para pacientes seleccionados con patógenos específicos (por ej., sepsis neumocócica, patógenos gramnegativos resistentes a múltiples fármacos) (91–93), pero no se dispone de evidencia proveniente de ensayos clínicos aleatorizados, accionados de manera adecuada, para respaldar la combinación sobre la monoterapia excepto en pacientes septicémicos con alto riesgo de muerte. En algunos supuestos clínicos, los tratamientos de combinación son biológicamente plausibles y es posible que sean clínicamente útiles si la evidencia no ha demostrado un mejor resultado clínico (89, 90, 94, 95). La politerapia para *Pseudomonas aeruginosa* supuesta o conocida u otros patógenos gramnegativos resistentes a múltiples fármacos, a la espera de los resultados de sensibilidad, aumenta la probabilidad de que al menos un fármaco sea efectivo contra esa cepa y afecta a los resultados de manera positiva (88, 96).

5. Sugerimos que la duración del tratamiento sea de 7 a 10 días si está clínicamente indicado; las tandas más largas pueden ser apropiadas en pacientes que tienen una respuesta clínica lenta, focos de infección no drenados, bacteriemia con *S. aureus*; algunas infecciones fúngicas y víricas o deficiencias inmunitarias; incluida la neutropenia (grado 2C).

**Fundamentos.** Aunque los factores del paciente pueden influir en la duración del tratamiento antibiótico, en general, una duración de 7 a 10 días (en ausencia de problemas de control de fuente) es adecuada. Por consiguiente, las decisiones de continuar, reducir o interrumpir el tratamiento antibiótico deben realizarse según el juicio del médico clínico y la información clínica. Los médicos deben estar al tanto de los hemocultivos que sean negativos en un porcentaje significativo de casos de sepsis grave o choque septicémico, a pesar del hecho de que muchos de estos casos estén probablemente causados por

bacterias u hongos. Los médicos deben estar al tanto de que los hemocultivos serán negativos en un porcentaje significativo de casos de sepsis grave o choque septicémico, a pesar del hecho de que muchos de estos casos estén probablemente causados por bacterias u hongos.

6. Sugerimos que el tratamiento antivírico se inicie tan pronto como sea posible en pacientes con sepsis grave o choque septicémico de origen vírico (grado 2C).

**Fundamentos.** Las recomendaciones para el tratamiento antibiótico incluyen el uso de: a) tratamiento antivírico temprano de gripe supuesta o confirmada entre personas con gripe grave (por ej., aquellos que tengan una enfermedad grave, complicada o progresiva o que requieran hospitalización); b) tratamiento antivírico temprano de gripe supuesta o confirmada entre personas con alto riesgo de complicaciones gripales; y c) tratamiento con un inhibidor de neuraminidasa (oseltamivir o zanamivir) para personas con gripe causada por el virus H1N1 de 2009, el virus de gripe A (H3N2) o el virus de gripe B, o cuando se desconoce el tipo de virus de gripe o el subtipo de virus de gripe A (97, 98). La sensibilidad a los antivíricos es sumamente variable en un virus que evoluciona con rapidez, como la gripe. Las decisiones terapéuticas deben estar guiadas por información actualizada acerca de los agentes antivíricos más activos, de cepa específica, durante las epidemias de gripe (99, 100).

El rol del citomegalovirus (CMV) y otros herpesvirus como patógenos significativos en pacientes septicémicos, especialmente en aquellos que no se conoce que estén inmunodeprimidos gravemente, continúa siendo poco claro. La citomegaloviremia activa es común (15%–35%) en pacientes en estado crítico; se descubrió que la presencia de CMV en el torrente sanguíneo es un indicador de pronóstico precario (101, 102). Lo que se desconoce es si la CMV es tan solo un marcador de gravedad de la enfermedad o si el virus realmente contribuye a una lesión en el órgano en pacientes septicémicos (103). No pueden proporcionarse recomendaciones de tratamiento en función del nivel actual de evidencia. En aquellos pacientes con infecciones graves primarias o generalizadas del virus varicela zóster, y en escasos pacientes con infecciones simples de herpes diseminado, agentes antivíricos como aciclovir pueden ser sumamente eficaces cuando se inician en una fase temprana de la evolución de la infección (104).

7. Recomendamos que los agentes antimicrobianos no se utilicen en pacientes con estados inflamatorios graves en los que se determinó causa no infecciosa (UG).

**Fundamentos.** Cuando se determina que no hay infección, la terapia antibiótica debe interrumpirse de inmediato para minimizar la probabilidad de que el paciente se infecte con un patógeno resistente a los antibióticos o de que desarrolle un efecto adverso relacionado con el fármaco. Aunque es importante interrumpir los antibióticos innecesarios lo más pronto que sea posible, los médicos deben estar al tanto de que los hemocultivos serán negativos en más de 50 % de los casos de sepsis grave o choque septicémico si los pacientes reciben tratamiento antibiótico empírico; sin embargo, es probable que muchos de estos casos estén causados por bacterias u hongos. Por consiguiente, las decisiones de continuar, reducir o interrumpir el tratamiento antibiótico deben realizarse según el juicio del médico clínico y la información clínica.

## E. Control de fuente

1. Recomendamos que el diagnóstico anatómico específico de infección que requiera consideración sobre el control de una fuente emergente (por ej., infección necrosante de partes blandas, peritonitis, colangitis, infarto intestinal) se busque y diagnostique o se excluya tan pronto como sea posible, y que se realice una intervención para el control de fuente dentro de las primeras 12 horas desde el diagnóstico, de ser posible (grado 1C).
2. Sugerimos que cuando se identifique necrosis peripancreática infectada como una posible fuente de infección, la intervención definitiva debería posponerse hasta que los tejidos viables y no viables estén bien demarcados (grado 2B).
3. Cuando se requiere control de fuente en un paciente septicémico grave, se debe utilizar la intervención efectiva asociada con el menor traumatismo fisiológico (por ej., drenaje percutáneo en lugar de quirúrgico para un absceso) (UG).
4. Si los dispositivos de acceso intravascular son una posible fuente de sepsis severa o choque septicémico, deberían extraerse de inmediato después de que se hayan establecido otros accesos vasculares (UG).

**Fundamentos.** Los principios de control de fuente en el manejo de sepsis incluyen un diagnóstico rápido del lugar específico de infección y la identificación de un foco de infección susceptible a medidas de control de fuente (particularmente el drenaje de un absceso, desbridamiento de un tejido necrótico infectado, extracción de un dispositivo posiblemente infectado y control definitivo de una fuente de contaminación microbiana en curso (105). Los focos de infección que ya son susceptibles a las medidas de control de fuente incluyen un absceso intrabdominal o úlcera gastrointestinal, colangitis o pielonefritis, isquemia intestinal o infección necrosante de partes blandas, y otras infecciones de tejido profundo, como empiema o artritis séptica. Esos focos de infecciones deben controlarse tan pronto como sea posible después de la reanimación inicial satisfactoria (106–108), y los dispositivos de acceso intravascular que son las posibles fuentes de sepsis grave o choque septicémico deben retirarse de inmediato antes de establecer otras zonas para el acceso vascular (109, 110).

Un ensayo clínico aleatorizado y controlado (RCT) que compara la intervención quirúrgica temprana y retrasada para la necrosis peripancreática mostró mejores resultados con un enfoque retrasado (111). Además, un estudio quirúrgico aleatorizado demostró que un enfoque mínimamente invasivo progresivo fue mejor tolerado por los pacientes y presentó una mortalidad más baja que una necrosectomía abierta en pancreatitis necrosante (112), aunque todavía existen ámbitos de incertidumbre, tales como la documentación definitiva de infección y la duración apropiada del retraso. La selección de métodos óptimos de control de fuente deben sopesar los beneficios y riesgos de la intervención específica así como también los riesgos de traslado (113). Las intervenciones de control de fuente pueden causar complicaciones adicionales, tales como hemorragia, fistulas o lesión involuntaria de órganos. La intervención quirúrgica debe tenerse en cuenta cuando otros enfoques de intervención sean inadecuados o cuando la incertidumbre en el diagnóstico persista incluso después de la evaluación radiológica. Las situaciones clínicas específicas requieren que se tengan en cuenta las opciones disponibles, las preferencias del paciente y los conocimientos especializados del médico clínico.

## F. Prevención de infección

- 1a. Sugerimos que la descontaminación oral selectiva (SOD, por sus siglas en inglés) y la descontaminación digestiva selectiva (SDD, por sus siglas en inglés) deben presentarse e investigarse como métodos para reducir la incidencia de neumonía asociada al respirador (VAP, por sus siglas en inglés); esta medida de control de infección puede establecerse en entornos de asistencia sanitaria y en regiones donde esta metodología resulte ser efectiva (grado 2B).
- 1b. Sugerimos la utilización de gluconato de clorhexidina oral (CHG, por sus siglas en inglés) como forma de descontaminación orofaríngea para reducir el riesgo de VAP en pacientes de UCI con sepsis grave (grado 2B).

**Fundamentos.** Las prácticas minuciosas de control de infección (por ej. lavado de manos, asistencia médica experta, asistencia de catéter, precauciones de barrera, manejo de las vías respiratorias, elevación del respaldo de la cama y aspiración subglótica) deben establecerse durante el cuidado de pacientes septicémicos según se comprobó en las consideraciones sobre enfermería de la Campaña para sobrevivir a la sepsis (114). El rol de la SDD con la prevención antibiótica sistémica y sus variantes (por ej., SOD y CHG) ha sido una cuestión polémica desde que se desarrolló el concepto por primera vez hace más de 30 años. La noción de limitación de la adquisición de microorganismos oportunistas, generalmente resistentes a múltiples fármacos, asociados con asistencia sanitaria tienen su atractivo al promover “resistencia a la colonización” del microbioma residente que existe a lo largo de las superficies de la mucosa del tubo digestivo. No obstante, la eficacia de SDD, su seguridad y predisposición a prevenir o promover resistencia antibiótica y la rentabilidad siguen siendo cuestionables a pesar de una gran cantidad de meta-análisis favorables y ensayos clínicos controlados (115). Los datos indican una reducción general de VAP pero ninguna mejora consistente en la mortalidad, excepto en poblaciones seleccionadas en algunos estudios. La mayoría de los estudios no abordan específicamente la eficacia de SDD en pacientes que presentan sepsis, pero algunos sí lo hacen (116–118).

El GHC oral es relativamente fácil de administrar, reduce el riesgo de infección intrahospitalaria y reduce la posible preocupación sobre la promoción de resistencia antibiótica por tratamientos de SDD. Esto sigue siendo un tema de discusión importante, a pesar de la evidencia reciente sobre el hecho de que la incidencia de resistencia antibiótica no cambia considerablemente con los tratamientos actuales de SDD (119–121). Se designó el grado 2B para SOD y CHG, ya que se consideró que el riesgo era más bajo con CHG y la medición más aceptable, a pesar de que hay menos literatura publicada en comparación con SOD.

En **Supplemental Digital Content 3** (Contenido digital complementario 3), disponible en <http://links.lww.com/CCM/A615>, se muestra un Resumen de tablas de evidencia GRADEpro para el uso de antibióticos tópicos del tubo digestivo y CHG para prevenir contra la PAV.

## Asistencia hemodinámica y tratamiento auxiliar (Tabla 6)

### G. Tratamiento con fluidos para sepsis grave

1. Recomendamos la utilización de cristaloides como la elección principal para la reanimación de pacientes con sepsis grave y choque septicémico (grado 1B).



**TABLA 6 RECOMENDACIONES: ASISTENCIA HEMODINÁMICA Y TRATAMIENTO AUXILIAR****G. Tratamiento con fluidos para sepsis grave**

1. Cristaloides como la opción inicial de fluidos en la reanimación de sepsis severa y choque septicémico (grado 1B).
2. Evitar el uso de hidroxietilalmidón para la reanimación con fluidos de sepsis severa y choque septicémico (grado 1B).
3. Albúmina en la reanimación con fluidos de sepsis severa y choque septicémico cuando los pacientes requieren cantidades importantes de cristaloides (grado 2C).
4. Sobrecarga líquida inicial en pacientes con hipoperfusión tisular inducida por sepsis con sospecha de hipovolemia para alcanzar un mínimo de 30 ml/kg de cristaloides (una porción de esto puede ser un equivalente de albúmina). En algunos pacientes, pueden ser necesarias una administración más rápida y cantidades mayores de fluidos (grado 1C).
5. La técnica de sobrecarga líquida debe aplicarse donde se continúe con la administración de fluidos, siempre que exista una mejora hemodinámica basada en variables dinámicas (por ej., cambio en la tensión diferencial o variación en el volumen sistólico) o estáticas (por ej., presión arterial o frecuencia cardíaca) (UG).

**H. Vasopresores**

1. Tratamiento con vasopresores al inicio para lograr un objetivo de presión arterial media (PAM) de 65 mm Hg (grado 1C).
2. Norepinefrina como vasopresor de primera elección (grado 1B).
3. Epinefrina (añadida a la norepinefrina o como posible sustituto de esta) cuando se necesita otro agente para mantener una presión arterial adecuada (grado 2B).
4. Se pueden añadir 0,03 U/min de vasopresina a norepinefrina (NE) con el intento de aumentar la PAM o disminuir la dosis de NE (UG).
5. La vasopresina de baja dosis no se recomienda como vasopresor inicial único para el tratamiento de hipotensión inducida por sepsis y las dosis de vasopresina más altas que 0,03-0,04 U/min deben reservarse para tratamientos de rescate (fracaso al tratar de lograr una PAM adecuada con otros agentes vasopresores) (UG).
6. Dopamina como agente vasopresor alternativo a norepinefrina solo en pacientes sumamente seleccionados (por ej., pacientes con riesgo bajo de taquiarritmias y bradicardia absoluta o relativa) (grado 2C).
7. No se recomienda fenilefrina en el tratamiento de choque septicémico excepto en las siguientes circunstancias: (a) norepinefrina asociada con arritmias graves, (b) gasto cardíaco alto y presión arterial continuamente baja, o (c) como tratamiento de rescate cuando la combinación de fármacos inotrópicos/vasopresores y vasopresina de baja dosis no logra el objetivo PAM (grado 1C).
8. No utilizar dopamina de baja dosis para protección renal (grado 1A).
9. Todos los pacientes que requieren vasopresores deben tener un catéter arterial colocado tan pronto como sea posible si se dispone de recursos (UG).

**I. Tratamiento con inotrópicos**

1. Se debe administrar o incorporar un tratamiento de prueba con perfusión de dobutamina de hasta 20 µg/kg/min al vasopresor (si se usa) en presencia de: (a) disfunción miocárdica, como lo indican las presiones cardíacas de llenado elevadas y bajo gasto cardíaco, o (b) signos continuos de hipoperfusión, a pesar de lograr un volumen intravascular adecuado y PAM adecuada (grado 1C).
2. Evitar el uso de una estrategia para aumentar el índice cardíaco a los niveles supernormales predeterminados (grado 1B).

**J. Corticosteroides**

1. No utilizar hidrocortisona intravenosa como tratamiento de pacientes adultos con choque septicémico si la reanimación con fluidos adecuada y el tratamiento con vasopresores son capaces de restaurar la estabilidad hemodinámica (véanse los objetivos para Reanimación inicial). De no poder lograr este objetivo, sugerimos solo hidrocortisona intravenosa en una dosis de 200 mg por día (grado 2C).
2. No utilizar la prueba de estimulación ACTH para identificar el subconjunto de adultos con choque septicémico que deberían recibir hidrocortisona (grado 2B).
3. En los pacientes tratados, se ajusta la dosis de hidrocortisona cuando ya no se necesitan los vasopresores (grado 2D).
4. No administrar los corticosteroides para el tratamiento de sepsis en ausencia de choque (grado 1D).
5. Cuando se administre hidrocortisona, utilizar flujo continuo (grado 2D).

2. No recomendamos el uso de hidroxietilalmidón (hydroxyethyl starches, HES) para la reanimación con fluidos de sepsis grave y choque septicémico (grado 1B). (Esta recomendación se basa en los resultados de los ensayos VISEP [128], CRYSTMAS [122], 6S [123] y CHEST [124]. No se tuvieron en cuenta los resultados del ensayo CRYSTAL recientemente completado).
3. Sugerimos el uso de albúmina en la reanimación con fluidos de sepsis grave y choque septicémico cuando los pacientes

necesitan cantidades importantes de cristaloides (grado 2C).

**Fundamentos.** La ausencia de un claro beneficio después de la administración de soluciones de coloide en comparación con soluciones de cristaloides, junto con los gastos asociados con soluciones de coloide, respalda la recomendación de uso de soluciones de cristaloides en la reanimación inicial de pacientes con sepsis grave y choque septicémico.

Se publicaron tres RCT multicéntricos recientes que evaluaron el 6% de soluciones HES 130/0,4 (tetralmidones). El estudio

CRYSTMAS demostró que no hay diferencia en mortalidad con HES en comparación con el 0,9% de solución salina fisiológica (31% vs. 25,3%,  $p = 0,37$ ) en la reanimación de pacientes con choque septicémico; sin embargo, el estudio no tuvo el potencial suficiente para detectar la diferencia de 6% en la mortalidad absoluta observada (122). En una cohorte de pacientes más enfermos, un estudio multicéntrico escandinavo en pacientes septicémicos (Grupo de ensayo 6S) reveló un aumento en las tasas de mortalidad mediante reanimación con fluidos del 6% HES 130/0,42 en comparación con el Ringeracetato (51% vs. 43%  $p = 0,03$ ) (123). El estudio CHEST, llevado a cabo en una población heterogénea de pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos (HES en comparación con salina isotónica,  $n = 7\ 000$  pacientes en estado crítico), no reveló ninguna diferencia en la mortalidad de 90 días entre la reanimación con 6% HES con un peso molecular de kD/0,40 y salina isotónica (18% vs. 17%,  $p = 0,26$ ); la necesidad de una terapia de reemplazo renal fue más alta en el grupo HES (7,0% vs. 5,8%; riesgo relativo [RR], 1,21; intervalo de confianza [CI] del 95%, 1,00–1,45;  $p = 0,04$ ) (124). Un meta-análisis de 56 ensayos clínicos aleatorizados no encontró una diferencia general en mortalidad entre los cristaloides y los coloides artificiales (gelatinas modificadas, HES, dextrano) cuando se utilizan para la reanimación inicial con fluidos (125). La información extraída de 3 ensayos aleatorizados ( $n = 704$  pacientes con sepsis grave/choque septicémico) no demostró un beneficio en la supervivencia con el uso de hetalmidones, hexalmidones o pentalmidones en comparación con otros fluidos (RR, 1,15; 95% de CI, 0,95–1,39; efecto aleatorio;  $I^2 = 0\%$ ) (126–128). Sin embargo, estas soluciones aumentaron el riesgo de lesiones renales agudas (RR, 1,60; 95% de CI, 1,26–2,04;  $I^2 = 0\%$ ) (126–128). La evidencia de daño observado en los estudios 6S y CHEST y el metanálisis respalda una recomendación de alto nivel que disuade el uso de soluciones HES en pacientes con sepsis severa y choque septicémico, particularmente debido a que existen otras opciones de reanimación con fluidos. El ensayo CRYSTAL, otro gran ensayo clínico prospectivo que comparaba cristaloides y coloides, se completó recientemente y proporcionará información adicional sobre la reanimación con fluidos HES.

El estudio SAFE reveló que la administración de albúmina fue segura y tan efectiva como la solución salina de 0,9% (129). Un meta-análisis recabó datos de 17 ensayos aleatorizados ( $n = 1\ 977$ ) de albúmina en comparación con otras soluciones de fluidos en pacientes con sepsis grave/choque septicémico (130); se registraron 279 muertes entre 961 pacientes tratados con albúmina vs. 343 muertes entre los 1 016 pacientes tratados con otros fluidos, un resultado favorable a la albúmina (cociente de posibilidades [odds ratio, OR], 0,82; 95% de CI, 0,67–1,00;  $I^2 = 0\%$ ). Cuando los pacientes tratados con albúmina se comparan con aquellos que reciben cristaloides (siete ensayos,  $n = 1\ 441$ ), el OR de muerte tuvo una reducción significativa en los pacientes tratados con albúmina (OR, 0,78; 95% de CI, 0,62–0,99;  $I^2 = 0\%$ ). Un ensayo aleatorizado y multicéntrico ( $n = 794$ ) en pacientes con choque septicémico en comparación con albúmina intravenosa (20 g, 20%) cada 8 horas durante 3 días a solución salina intravenosa (130); el tratamiento con albúmina se asoció con un 2,2% de reducción absoluta en la mortalidad de 28 días (de 26,3% a 24,1%), pero no logró una importancia estadística. Estos datos respaldan una recomendación de bajo nivel respecto al uso de albúmina en pacientes con sepsis y choque septicémico (comunicación personal de J.P. Mira, y se presenta

en el 32° Congreso Internacional ISICEM de 2012, Bruselas y el 25° Congreso Anual ESICM de 2012, Lisboa).

- Recomendamos una sobrecarga líquida inicial en pacientes con hipoperfusión tisular inducida por sepsis con sospecha de hipovolemia para alcanzar un mínimo de 30 ml/kg de cristaloides (una porción de esto puede ser un equivalente de albúmina). En algunos pacientes, pueden ser necesarias una administración más rápida y cantidades mayores de fluidos (véase Recomendaciones de reanimación inicial) (grado 1C).
- Recomendamos aplicar la técnica de sobrecarga líquida donde se continúe con la administración de fluidos, siempre que exista una mejora hemodinámica basada en variables dinámicas (por ej., cambio en la tensión diferencial o variación en el volumen sistólico) o estáticas (por ej., presión arterial o frecuencia cardíaca) (UG).

**Fundamentos.** Las pruebas dinámicas para evaluar el grado de respuesta de los pacientes al reemplazo de fluidos han adquirido una popularidad notable en los últimos años en la UCI (131). Estas pruebas se basan en la supervisión de cambios en el volumen sistólico durante la ventilación mecánica o después de la elevación pasiva de la pierna en pacientes que respiran de manera espontánea. Una revisión sistemática (29 ensayos,  $n = 685$  pacientes en estado crítico) prestó atención a la asociación entre la variación en el volumen sistólico, la variación en la tensión diferencial o la variación en el volumen sistólico y el cambio en el volumen sistólico/índice cardíaco después de una sobrecarga líquida o de presión espiratoria final positiva (132). El diagnóstico de OR o de reactividad a los fluidos fue 59,86 (14 ensayos clínicos, 95 % CI, 23,88–150,05) y 27,34 (cinco ensayos clínicos, 95 % CI, 3,46–55,53) para la variación en la tensión diferencial y la variación en el volumen sistólico, respectivamente. La utilidad de la variación en la tensión diferencial y la variación en el volumen sistólico es limitada en presencia de fibrilación auricular, respiración espontánea y asistencia respiratoria de baja presión. Estas técnicas generalmente requieren sedación.

## H. Vasopresores

- Recomendamos que el tratamiento con vasopresores busque como objetivo inicial una PAM de 65 mm Hg (grado 1C).

**Fundamentos.** Se requiere tratamiento con vasopresores para prolongar la vida y mantener la perfusión frente a hipotensión potencialmente mortal, aun cuando no se haya resuelto la hipovolemia. Por debajo de un umbral PAM, se puede perder la autorregulación en lechos vasculares críticos y la perfusión puede tornarse linealmente dependiente de la presión. Por consiguiente, algunos pacientes pueden necesitar tratamiento con vasopresores para lograr una presión de perfusión mínima y mantener un flujo adecuado (133, 134). El ajuste de dosis de norepinefrina a una PAM tan baja como 65 mm Hg ha demostrado preservar la perfusión tisular (134). Cabe tener en cuenta que la definición unánime de hipotensión inducida por sepsis para el uso de PAM en el diagnóstico de sepsis grave es diferente (PAM < 70 mm Hg) del objetivo basado en evidencia de 65 mm Hg utilizado en esta recomendación. En cualquier caso, la PAM óptima debe individualizarse ya que puede ser más alta en pacientes con aterosclerosis o hipertensión previa que en pacientes jóvenes sin comorbilidad cardiovascular. Por ejemplo, una PAM de 65 mm Hg puede ser muy baja en un paciente con

hipertensión grave no controlada; en cambio, en un joven, un paciente previamente normotenso, una PAM más baja puede ser adecuada. Es importante aplicar otros criterios de valoración, tales como presión arterial, con evaluación de perfusión regional y global, como concentraciones de lactato en sangre, perfusión cutánea, estado mental y gasto urinario. Una reanimación adecuada con fluidos es un aspecto fundamental en el tratamiento hemodinámico de pacientes con choque septicémico y lo ideal es conseguirla antes de utilizar los vasopresores e inótropos; sin embargo, la utilización temprana de vasopresores como medida de urgencia en pacientes con choque septicémico es generalmente necesaria, así como también cuando la presión arterial diastólica es muy baja. Cuando eso ocurre, se debe realizar un gran esfuerzo para interrumpir los vasopresores con reanimación de fluidos continua.

2. Recomendamos norepinefrina como vasopresor de primera elección (grado 1B).
3. Sugerimos epinefrina (añadida a la norepinefrina o como posible sustituto de esta) cuando se necesita otro agente para mantener una presión arterial adecuada (grado 2B).
4. Puede agregarse vasopresina (hasta 0,03U/min) a la norepinefrina cuando se intenta aumentar la PAM al objetivo o reducir la dosis de norepinefrina (UG).
5. La vasopresina de baja dosis no se recomienda como vasopresor inicial único para el tratamiento de hipotensión inducida por sepsis, y las dosis de vasopresina más altas que 0,03–0,04 U/min deben reservarse para tratamientos de rescate (fracaso al tratar de lograr una PAM adecuada con otros agentes vasopresores) (UG).
6. Sugerimos dopamina como agente vasopresor alternativo a norepinefrina solo en pacientes sumamente seleccionados (por ej., pacientes con riesgo bajo de taquiarritmias y bradicardia absoluta o relativa) (grado 2C).
7. No se recomienda fenilefrina en el tratamiento de choque septicémico excepto en las siguientes circunstancias: (a) norepinefrina asociada con arritmias graves, (b) gasto cardíaco alto y presión arterial continuamente baja, o (c) como tratamiento de rescate cuando la combinación de fármacos inotrópicos/vasopresores y vasopresina de baja dosis no logra el objetivo PAM (grado 1C).

**Fundamentos.** Los efectos fisiológicos de vasopresores y la selección combinada de inotrópicos/vasopresores en choque septicémico se explican en un amplio espectro de referencias bibliográficas (135–147). En la **Tabla 7** se representa un Resumen de tablas de evidencia GRADEpro donde se compara la dopamina y la norepinefrina en el tratamiento de choque septicémico. La dopamina aumenta la PAM y el gasto cardíaco, principalmente debido a un aumento en el volumen sistólico y la frecuencia cardíaca. La norepinefrina aumenta la PAM debido a sus efectos vasoconstrictores, con poco cambio en la frecuencia cardíaca y menos aumentos en el volumen sistólico en comparación con la dopamina. La norepinefrina es más potente que la dopamina y puede ser más efectiva para revertir la hipotensión en pacientes con choque septicémico. La dopamina puede ser útil particularmente en pacientes con función sistólica deteriorada pero causa más taquicardia y puede ser más arritmogénica que la norepinefrina (148). También puede influenciar la respuesta endocrina a través del eje hipotálamo hipofiso y tener efectos inmunodepresores. Sin embargo, la información proveniente de cinco ensayos aleatorizados ( $n = 1993$  pacientes con choque septicémico) que

compararon norepinefrina con dopamina no apoya el uso rutinario de dopamina en el manejo de choque septicémico (136, 149–152). De hecho, el riesgo relativo de mortalidad a corto plazo fue 0,91 (95% de CI, 0,84–1,00; efecto fijo;  $I^2 = 0\%$ ) en favor de la norepinefrina. Un meta-análisis reciente demostró que la dopamina está asociada con un aumento en el riesgo (RR, 1,10 [1,01–1,20];  $p = 0,035$ ); en dos ensayos que informaron arritmias, estas fueron más frecuentes con la dopamina que con la norepinefrina (RR, 2,34 [1,46–3,77];  $p = 0,001$ ) (153).

Aunque algunos estudios con humanos y animales sugirieron que la epinefrina tiene efectos perjudiciales sobre la circulación visceral y produce hiperlactatemia, ninguna evidencia clínica demuestra que la epinefrina tenga peores resultados, y debe ser la primera alternativa a la norepinefrina. De hecho, la información proveniente de 4 ensayos aleatorizados ( $n = 540$ ) que comparan norepinefrina con epinefrina no reveló evidencia de diferencias en el riesgo de muerte (RR, 0,96; CI, 0,77–1,21; efecto fijo;  $I^2 = 0\%$ ) (142, 147, 154, 155). La epinefrina puede aumentar la producción de lactato aerobio a través de la estimulación de receptores  $\beta_2$ -adrenérgicos de músculos esqueléticos y, de este modo, puede prevenir el uso de depuración de lactato para guiar la reanimación. Con sus efectos  $\alpha$ -adrenérgicos casi puros, la fenilefrina es el agente adrenérgico con menos probabilidades de producir taquicardia, pero puede reducir el volumen sistólico y, por ende, no se recomienda su uso en el tratamiento de choque septicémico excepto en circunstancias donde la norepinefrina es: a) asociada con arritmias graves, o b) gasto cardíaco alto, o c) como tratamiento de rescate cuando otros agentes vasopresores han fracasado al intentar lograr el objetivo PAM (156). Los niveles de vasopresina en choque septicémico se han registrado como más bajos de lo esperado para el estado de choque (157). Las bajas dosis de vasopresina pueden ser efectivas para el aumento de la presión arterial en pacientes resistentes a otros vasopresores y pueden tener otros posibles beneficios fisiológicos (158–163). La terlipresina tiene efectos similares pero es de acción prolongada (164). Los estudios demuestran que las concentraciones de vasopresina son elevadas en el choque septicémico temprano, pero disminuyen al rango normal en la mayoría de los pacientes entre 24 y 48 horas mientras continúa el choque (165). Esto ha sido denominado *deficiencia relativa de vasopresina* porque, en presencia de hipotensión, se esperaría que la vasopresina sea elevada. Se desconoce la importancia de este hallazgo. El ensayo VAAST, un RCT que realiza una comparación entre norepinefrina sola y norepinefrina con vasopresina a 0,03 U/min, no mostró diferencias en el resultado en la población que se pretendía tratar (166). Un análisis de subgrupo definido a priori demostró que la supervivencia entre los pacientes que reciben  $< 15 \mu\text{g}/\text{min}$  de norepinefrina al momento de la aleatorización fue mejor con la adición de vasopresina; sin embargo, los fundamentos previos al ensayo para esta estratificación se basaron en la exploración del posible beneficio en la población que requería  $\geq 15 \mu\text{g}/\text{min}$  de norepinefrina. Las dosis más altas de vasopresina han sido asociadas con isquemia cardíaca, digital y visceral y deben reservarse para situaciones donde no han funcionado los vasopresores alternativos (167). La información extraída de siete ensayos ( $n = 963$  pacientes con choque septicémico) que comparan norepinefrina con vasopresina (o terlipresina) no respaldó el uso rutinario de vasopresina o su análogo terlipresina (93, 95, 97, 99, 159, 161, 164, 166, 168–170). De hecho, el riesgo relativo de mortalidad fue 1,12 (CI del 95%, 0,96–1,30; efectos fijos;  $I^2 = 0\%$ ). Sin

**TABLA 7 NOREPINEFRINA COMPARADA CON DOPAMINA EN EL RESUMEN DE EVIDENCIAS DE SEPSIS GRAVE**

Resultados	Riesgos comparativos e ilustrativos <sup>a</sup> (95% CI)		Efecto relativo (95% CI)	N.º de participantes (estudios)	Calidad de la evidencia Comentarios (GRADE)
	Riesgo asumido	Riesgo correspondiente			
	Dopamina	Norepinefrina			
Mortalidad a corto plazo	530 por 1.000	Población en estudio 482 por 1.000 (440 a 524)	RR 0,91 (0,3 a 0,99)	2.043 (6 estudios)	⊕⊕⊕⊖ moderada <sup>b,c</sup>
Efectos adversos graves —arritmias supraventriculares	229 por 1.000	Población en estudio 82 por 1.000 (34 a 195)	RR 0,47 (0,38 a 0,58)	1.931 (2 estudios)	⊕⊕⊕⊖ moderada <sup>b,c</sup>
Efectos adversos graves —arritmias ventriculares	39 por 1.000	Población en estudio 15 por 1.000 (8 a 27)	RR 0,35 (0,19 a 0,66)	1.931 (2 estudios)	⊕⊕⊕⊖ moderada <sup>b,c</sup>

<sup>a</sup>El riesgo asumido se corresponde con el riesgo del grupo de control de los estudios. El riesgo correspondiente (y su CI del 95%) se basa en el riesgo asumido del grupo objeto de comparación y en el efecto relativo de la intervención (y su CI del 95%). CI = intervalo de confianza, RR = riesgo relativo.

<sup>b</sup>Sólida heterogeneidad en los resultados ( $I^2 = 85\%$ ); no obstante, esto refleja el nivel del efecto y no la dirección del mismo. Hemos decidido no reducir la calidad de la evidencia.

<sup>c</sup>Los efectos se observan, en parte, en pacientes con choque cardiogénico e hipovolémico, en De Backer, *N Engl J Med* 2010. Hemos reducido la calidad de la evidencia en un nivel por el carácter indirecto.

embargo, el riesgo de arritmias supraventriculares aumentó con norepinefrina (RR, 7,25; CI del 95%, 2,30–22,90; efecto fijo;  $I^2 = 0\%$ ). La medición del gasto cardíaco que tenía como objetivo mantener un flujo normal o elevado es deseable cuando se establecen estos vasopresores puros.

8. Recomendamos que la dopamina de baja dosis no se utilice para protección renal (grado 1A).

**Fundamentos.** Un gran ensayo clínico aleatorizado y un meta-análisis que comparaba dopamina de baja dosis con placebo no mostró diferencias ni en los resultados primarios (pico de creatinina sérica, necesidad de diálisis, gasto urinario y tiempo para recuperación de la función renal normal) o resultados secundarios (supervivencia al alta de la UCI o el hospital, hospitalización y arritmias) (171, 172). Por consiguiente, los datos disponibles no respaldan la administración de dosis bajas de dopamina solo para mantener la función renal.

9. Recomendamos que todos los pacientes que requieren vasopresores tengan un catéter arterial colocado tan pronto como sea posible si se dispone de recursos (UG).

**Fundamentos.** En estados de choque, la estimación de presión sanguínea utilizando un manguito es generalmente imprecisa; el uso de una cánula arterial proporciona una medición

más apropiada y reproducible de presión arterial. Estos catéteres también permiten un análisis continuo para que las decisiones en cuanto al tratamiento puedan basarse en información inmediata y reproducible sobre presión arterial.

### I. Tratamiento con inotrópicos

1. Se debe administrar o incorporar un tratamiento de prueba con perfusión de dobutamina de hasta 20  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  al vasopresor (si se usa) en presencia de: (a) disfunción miocárdica, como lo indican las presiones cardíacas de llenado elevadas y bajo gasto cardíaco, o (b) signos continuos de hipoperfusión, a pesar de lograr un volumen intravascular adecuado y PAM adecuada (grado 1C).
2. No recomendamos el uso de una estrategia para aumentar el índice cardíaco a los niveles mucho más altos que los predefinidos (grado 1B).

**Fundamentos.** La dobutamina es el inotrópico de primera elección para pacientes con gasto cardíaco bajo medido o presunto en presencia de presión de llenado ventricular izquierdo (o evaluación clínica de reanimación con fluidos adecuada) y PAM adecuada. Los pacientes septicémicos que continúan hipotensivos después de la reanimación con fluidos pueden tener gastos cardíacos bajos, normales o elevados. Por consiguiente,

el tratamiento con una combinación de inotrópico/vasopresor, como norepinefrina o epinefrina, se recomienda si no se midió el gasto cardíaco. Cuando existe la posibilidad de monitorear el gasto cardíaco además de la presión arterial, un vasopresor, como norepinefrina, puede utilizarse por separado para lograr el objetivo de niveles específicos de PAM y gasto cardíaco. Los grandes ensayos clínicos prospectivos, que incluyeron pacientes de UCI en estado crítico que padecieron sepsis grave, fracasaron en demostrar beneficios en el aumento de la administración de oxígeno a los objetivos supranormales mediante el uso de dobutamina (173, 174). Estos estudios no se enfocaron específicamente en pacientes con sepsis graves ni se centraron en las primeras 6 horas de reanimación. Si la evidencia de hipoperfusión tisular persiste a pesar del volumen intravascular adecuado y PAM adecuada, una alternativa viable (diferente a la reversión del traumatismo subyacente) sería incorporar un tratamiento con inotrópicos.

## J. Corticosteroides

1. Sugerimos no utilizar hidrocortisona intravenosa como tratamiento de pacientes adultos con choque septicémico si la reanimación con fluidos adecuada y el tratamiento con vasopresores son capaces de restaurar la estabilidad hemodinámica (véanse los objetivos para Reanimación inicial). De no poder lograr este objetivo, sugerimos solo hidrocortisona intravenosa en una dosis de 200 mg por día (grado 2C).

**Fundamentos.** La respuesta de los pacientes con choque septicémico a los fluidos y al tratamiento con vasopresores parece ser un factor importante en la selección de pacientes para un tratamiento opcional con hidrocortisona. Un RCT multicéntrico francés de pacientes con choque septicémico resistente a vasopresores (hipotensión a pesar de la reanimación con fluidos y vasopresores durante más de 60 minutos) reveló una reversión significativa del choque y la reducción de la tasa de mortalidad en pacientes con insuficiencia suprarrenal relativa (definida como aumento en post corticotrofina para la sustancia farmacéutica [ACTH] de  $\leq 9 \mu\text{g/dL}$ ) (175). Dos RCT más pequeños también demostraron efectos significativos en la reversión del choque con tratamiento de esteroides (176, 177). Por el contrario, un gran ensayo multicéntrico europeo (CORTICUS) que inscribió a pacientes sin choque continuo con un riesgo menor de muerte que el ensayo francés no logró demostrar un beneficio en la mortalidad con el tratamiento de esteroides (178). A diferencia del ensayo francés que solo se centró en pacientes con choque y presión arterial resistente al tratamiento con vasopresores, el estudio CORTICUS se centró en pacientes con choque septicémico independientemente de cómo la presión sanguínea respondió a los vasopresores; el valor de referencia del estudio (placebo) de tasa de mortalidad de 28 días fue de 61% y 31%, respectivamente. El uso de la prueba ACTH (resistentes y no resistentes) no predijo la resolución más rápida del choque. En los últimos años, varias revisiones sistemáticas han examinado el uso de hidrocortisona de baja dosis en choque septicémico con resultados contradictorios: Annane et ál. (179) analizó los resultados de 12 estudios y calculó una reducción significativa en la mortalidad de 28 días con tratamiento de esteroides prolongado con baja dosis en pacientes con choque septicémico (RR, 0,84; CI del 95%, 0,72–0,97;  $p = 0,02$ ) (180). Asimismo, Sligl y su equipo (180) utilizaron una técnica similar, pero solo identificaron ocho estudios para su meta-análisis, seis de los

cuales tuvieron un diseño de RCT de alto nivel con riesgo bajo de sesgo (181). A diferencia de la revisión mencionada anteriormente, este análisis no reveló diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad (RR, 1,00; 95% de CI, 0,84–1,18). Ambas revisiones, sin embargo, confirmaron una mejoría en la reversión de choque mediante el uso de hidrocortisona de baja dosis (180, 181). Una reseña reciente sobre el uso de esteroides en choque septicémico de adultos remarcó la importancia de la selección de estudios para un análisis sistemático (181) e identificó sólo 6 RCT de alto nivel como adecuados para la revisión sistemática (175–178, 182, 183). Cuando se analizaron solo estos seis estudios, descubrimos que en pacientes “con riesgo bajo” de estos tres estudios (es decir, aquellos con tasa de mortalidad con placebo menor al 50%, lo que representa la mayoría de los pacientes), la hidrocortisona no logró demostrar algún beneficio sobre el resultado (RR, 1,06). La minoría de los pacientes de los tres estudios restantes, que experimentaron una tasa de mortalidad con placebo mayor al 60%, demostró una tendencia poco significativa de disminuir la mortalidad mediante el uso de hidrocortisona; véase **Supplemental Digital Content 4** (Contenido digital complementario 4), en <http://links.lww.com/CCM/A615>, Summary of Evidence Table).

2. Sugerimos no utilizar la prueba de estimulación ACTH para identificar el subconjunto de adultos con choque septicémico que deberían recibir hidrocortisona (grado 2B).

**Fundamentos.** En un estudio, la observación de una posible interacción entre el uso de esteroides y la prueba ACTH no fue estadísticamente significativa (175). Además, no se observó evidencia sobre esta distinción entre los resistentes y los no resistentes en un ensayo multicéntrico reciente (178). Los niveles de cortisol pueden ser útiles para la insuficiencia suprarrenal absoluta; sin embargo, para los pacientes con choque septicémico que sufren de insuficiencia suprarrenal relativa (no hay respuesta adecuada al estrés), los niveles de cortisol aleatorios no han demostrado ser útiles. Los inmunoanálisis de cortisol pueden sobrestimar o subestimar el nivel de cortisol real, lo que afecta a la designación de pacientes como resistentes o no resistentes (184). Aunque la importancia clínica resulta poco evidente, se identificó que etomidato, cuando se utiliza en la inducción para intubación, suprimirá el eje hipotalámico-pituitario-suprarrenal (185, 186). Además, un subanálisis del ensayo CORTICUS (178) reveló que el uso de etomidato antes de la aplicación de esteroides de dosis baja se asoció con una tasa de mortalidad de 28 días (187). Un nivel de cortisol aleatorio inapropiado y bajo ( $< 18 \mu\text{g/dl}$ ) en un paciente con choque se consideraría una indicación para el tratamiento con esteroides en las guías tradicionales de insuficiencia suprarrenal.

3. Sugerimos que los médicos clínicos ajusten la dosis del tratamiento con esteroides de los pacientes tratados cuando los vasopresores ya no se requieran (grado 2D).

**Fundamentos.** No se ha llevado a cabo un estudio comparativo entre una duración fija o una tanda de tratamiento guiada o entre el ajuste de dosis y la interrupción abrupta de esteroides. Tres RCT utilizaron un protocolo de duración fija para el tratamiento (175, 177, 178), y el tratamiento se disminuyó después de la resolución de choque en dos RCT (176, 182). En cuatro estudios, se ajustó la dosis de los esteroides durante varios días (176–178, 182), y los esteroides se interrumpieron abruptamente en dos RCT (175, 183). Un estudio con grupos cruzados demostró

efectos de rebote hemodinámicos e inmunitarios después de la interrupción abrupta de corticosteroides (188). Además, un estudio reveló que no hay diferencias en el resultado de pacientes con choque septicémico si la hidrocortisona de baja dosis se utiliza durante 3 o 7 días; por lo tanto, no se puede proporcionar una recomendación en cuanto a la duración óptima del tratamiento con hidrocortisona (189).

4. Recomendamos que no se administren los corticosteroides para el tratamiento de sepsis en ausencia de choque (grado 1D).

**Fundamentos.** Pueden indicarse esteroides en presencia de una historia clínica de tratamiento con esteroides o disfunción suprarrenal, pero no se puede responder si los esteroides de baja dosis tienen una potencia preventiva en la reducción de sepsis grave y choque septicémico en pacientes en estado crítico. Un estudio preliminar del nivel de esteroides con énfasis en la dosis en neumonía extrahospitalaria mostró una mejora en las medidas de resultado en una población pequeña (190), y un RCT de confirmación reciente reveló una disminución en la duración de la hospitalización sin afectar a la mortalidad (191).

5. Cuando se proporciona hidrocortisona de baja dosis, sugerimos la utilización de perfusión continua en lugar de inyecciones en bolo repetitivas (grado 2D).

**Fundamentos.** Varios ensayos aleatorizados sobre el uso de hidrocortisona de baja dosis en pacientes con choque septicémico revelaron un aumento significativo de hiperglucemia e hipernatremia (175) como efectos secundarios. Un pequeño estudio prospectivo demostró que la aplicación en bolo repetitiva de hidrocortisona lleva a un aumento significativo en la glucemia; este efecto de pico no se detectó durante la perfusión continua. Además, se observó una variabilidad interindividual considerable en este pico de glucemia después de la hidrocortisona en bolo (192). Aunque no se pudo demostrar una asociación de hiperglucemia e hipernatremia con las medidas de resultado de los pacientes, una buena práctica incluye estrategias para anulación o detección de estos efectos secundarios.

## TRATAMIENTO COMPLEMENTARIO DE SEPSIS GRAVE (TABLA 8)

### K. Administración de hemoderivados

1. Una vez que se resolvió la hipoperfusión tisular y en ausencia de circunstancias atenuantes, tales como isquemia miocárdica, hipoxemia grave, hemorragia aguda o arteriopatía coronaria isquémica, recomendamos que la transfusión de eritrocitos se lleve a cabo cuando la concentración de hemoglobina disminuya a  $< 7,0$  g/dl para lograr un objetivo de concentración de hemoglobina de 7,0 a 9,0 g/dl en adultos (grado 1B).

**Fundamentos.** Aunque no se ha investigado específicamente la concentración de hemoglobina óptima para pacientes con sepsis grave, el ensayo Requerimientos de transfusión en medicina intensiva sugirió que un nivel de hemoglobina de 7 a 9 g/dl, en comparación con 10 a 12 g/dl, no estuvo relacionada con el aumento de la mortalidad en adultos en estado crítico (193). No se observaron diferencias significativas en las tasas de mortalidad de 30 días entre los grupos de tratamiento en el subgrupo de pacientes con infecciones graves y choque septicémico (22,8% y 29,7%, respectivamente;  $p = 0,36$ ).

Aunque resulta menos aplicable a los pacientes septicémicos, los resultados de un ensayo aleatorizado en pacientes que se sometieron a una cirugía cardíaca con circulación extracorporeal respaldan una estrategia de transfusión restrictiva que utiliza un umbral de hematocritos del  $< 24\%$  (hemoglobina  $\approx 8$  g/dl) como equivalente de un umbral de transfusión de hematocritos del  $< 30\%$  (hemoglobina  $\approx 10$  g/dl) (194). La transfusión de hematocritos en pacientes septicémicos aumenta la administración de oxígeno pero generalmente no aumenta el consumo de oxígeno (195–197). El umbral de transfusión de 7 g/dl contrasta con los protocolos tempranos de reanimación dirigida al objetivo que utilizan un objetivo de hematocrito de 30% en pacientes con  $ScvO_2$  baja durante las primeras 6 horas de reanimación de choque septicémico (13).

2. Recomendamos no utilizar eritropoyetina como tratamiento específico de anemia asociada con sepsis grave (grado 1B).

**Fundamentos.** No se encuentra disponible información específica sobre el uso de eritropoyetina en pacientes septicémicos, pero los ensayos clínicos de administración de eritropoyetina en pacientes en estado crítico ahora muestran una disminución en el requisito de transfusión de eritrocitos con ningún efecto sobre el resultado clínico (198, 199). No se esperaba que el efecto de eritropoyetina en sepsis grave y choque septicémico sea más beneficioso que en otras enfermedades críticas. Los pacientes con sepsis grave y choque septicémico pueden tener condiciones coexistentes que cumplen con las indicaciones para el uso de eritropoyetina.

3. Sugerimos que el plasma fresco congelado no se utilice para corregir las anomalías de coagulación en las pruebas de laboratorio en ausencia de hemorragia o procedimientos invasivos planificados (grado 2D).

**Fundamentos.** Aunque los estudios clínicos no hayan evaluado el impacto de la transfusión de plasma fresco congelado sobre los resultados en pacientes en estado crítico, las organizaciones profesionales la han recomendado para la coagulopatía cuando existe una deficiencia documentada de factores de coagulación (aumento en el tiempo de protrombina, coeficiente normalizado internacional o tiempo parcial de tromboplastina) y la presencia de hemorragia activa o antes de procedimientos quirúrgicos o invasivos (200–203). Además, la transfusión de plasma fresco congelado generalmente fracasa en corregir el tiempo de protrombina en pacientes sin hemorragia con anomalías leves (204, 205). Ningún estudio sugirió que la corrección de anomalías de coagulación más graves beneficie a los pacientes que no presentan hemorragia.

4. No recomendamos la administración de antitrombina para el tratamiento de sepsis grave y choque septicémico (grado 1B).

**Fundamentos.** Un ensayo clínico de fase III sobre antitrombina de dosis alta no demostró ningún efecto beneficioso sobre la mortalidad de 28 días por todas las causas en adultos con sepsis grave y choque septicémico. Se asoció la antitrombina de dosis alta con un aumento en el riesgo de hemorragia cuando se administró con heparina (206). Aunque un análisis de subgrupo post hoc de pacientes con sepsis grave y riesgo alto de muerte demostró una mejor supervivencia en pacientes que reciben antitrombina, este agente no puede ser recomendado hasta que se realicen más ensayos clínicos (207).

5. En pacientes con sepsis grave, sugerimos que las plaquetas

**TABLA 8. Recomendaciones: Otros Tratamientos Complementarios De Sepsis Grave****K. Administración de hemoderivados**

1. Una vez que se resolvió la hipoperfusión tisular y en ausencia de circunstancias atenuantes, tales como isquemia miocárdica, hipoxemia grave, hemorragia aguda o arteriopatía coronaria isquémica, recomendamos que la transfusión de eritrocitos se lleve a cabo cuando la concentración de hemoglobina disminuya a  $< 7,0$  g/dl para lograr un objetivo de concentración de hemoglobina de 7,0 a 9,0 g/dl en adultos (grado 1B).
2. No utilizar eritropoyetina como tratamiento específico de anemia asociada con sepsis grave (grado 1B).
3. No utilizar el plasma fresco congelado para corregir las anomalías de coagulación en las pruebas de laboratorio en ausencia de hemorragia o procedimientos invasivos planificados (grado 2D).
4. No utilizar antitrombina para el tratamiento de sepsis grave y choque septicémico (grado 1B).
5. En pacientes con sepsis grave, administrar de manera preventiva plaquetas cuando los recuentos sean  $< 10\,000/\text{mm}^3$  ( $10 \times 10^9/\text{l}$ ) en ausencia de hemorragia aparente. Sugerimos la transfusión de plaquetas a modo de prevención cuando los recuentos sean  $< 20\,000/\text{mm}^3$  ( $20 \times 10^9/\text{L}$ ) si el paciente presenta un riesgo significativo de hemorragia. Se recomiendan recuentos plaquetarios más elevados ( $\geq 50\,000/\text{mm}^3$  [ $50 \times 10^9/\text{L}$ ]) para la hemorragia activa, la cirugía o los procedimientos invasivos (grado 2D).

**L. Inmunoglobulinas**

1. No utilizar inmunoglobulinas intravenosas en pacientes adultos con sepsis grave o choque septicémico (grado 2B).

**M. Selenio**

1. No utilizar selenio intravenoso para el tratamiento de sepsis grave (grado 2C).

**N. Antecedentes de recomendaciones en cuanto al uso de proteína C activada recombinante (rhAPC)**

Se proporciona el historial de la evolución de las recomendaciones SSC en cuanto a rhAPC (ya no está disponible).

**O. Ventilación mecánica de síndrome de dificultad respiratoria aguda inducido por sepsis (ARDS)**

1. Objetivo de volumen corriente de 6 ml/kg en el peso corporal predicho en pacientes con ARDS inducido por sepsis (grado 1A vs. 12 ml/kg).
2. Presiones estables medidas en pacientes con ARDS y objetivo inicial de límite superior para las presiones estables en un pulmón inflado de manera pasiva de  $\leq 30$  cm H<sub>2</sub>O (grado 1B).
3. La presión espiratoria final positiva (PEEP) debe aplicarse para evitar colapso alveolar en espiración final (atelectrauma) (grado 1B).
4. Estrategias basadas en niveles más altos antes que más bajos de PEEP para pacientes con ARDS de moderado a grave inducido por sepsis (grado 2C).
5. Utilizar maniobras de inclusión en pacientes con sepsis e hipoxemia resistente grave (grado 2C).
6. Utilizar decúbito prono en ARDS inducido por sepsis en pacientes con  $\text{Pao}_2/\text{Fio}_2$  cociente  $\leq 100$  mm Hg en centros que tienen experiencia con estas prácticas (grado 2B).
7. Los pacientes con sepsis mecánicamente ventilados deben mantenerse con el respaldo de la cama elevado 30-45 grados para limitar el riesgo de aspiración y para prevenir el desarrollo de neumonía asociada al respirador (grado 1B).
8. La ventilación no invasiva con mascarilla (NIV) se utiliza en la minoría de pacientes con ARDS inducido por sepsis en los que los beneficios de NIV se han estudiado detenidamente y cuando se considera que estos sopesan los riesgos (grado 2B).
9. Un protocolo de desconexión debe estar disponible y los pacientes mecánicamente ventilados con sepsis grave deben someterse a ensayos de respiración espontánea para evaluar la capacidad de interrumpir la ventilación mecánica cuando se cumplan los siguientes criterios: a) si se puede aumentar; b) hemodinámicamente estable (sin agentes vasopresores); c) si no existen condiciones nuevas posiblemente graves; d) requisitos de presión espiratoria final y de ventilación baja; y e) requisitos bajos de  $\text{Fio}_2$  que pueden proporcionarse de manera segura con una mascarilla o cánula nasal. Si el ensayo de respiración espontánea tiene éxito, se debe considerar la extubación (grado 1A).
10. Evitar el uso rutinario del catéter en la arteria pulmonar para los pacientes con ARDS inducido por sepsis (grado 1A).
11. Una estrategia de fluidos más conservadora que liberal para los pacientes con ARDS inducido por sepsis establecido que no tengan evidencia de hipoperfusión tisular (grado 1C).
12. En ausencia de indicaciones específicas como broncoespasmo, no utilizar  $\beta$ -agonistas-2 para el tratamiento de ARDS inducido por sepsis (grado 1B).

**P. Sedación, analgésicos y bloqueo neuromuscular en sepsis**

1. Minimizar la sedación ya sea continua o intermitente en pacientes septicémicos mecánicamente ventilados, con el objetivo de lograr criterios de valoración de ajuste de dosis específicos (grado 1B).
2. Si es posible, los agentes de bloqueo neuromuscular (NMBA) deben evitarse en el paciente septicémico *sin ARDS* debido al riesgo de bloqueo neuromuscular prolongado después de la interrupción. Si se deben mantener los NMBA, deben utilizarse bolos intermitentes tal como se requiera o perfusión continua con la supervisión tren de cuatro de la profundidad del bloqueo (grado 1C).

(Continuación)

## TABLA 8. (Continuación) Recomendaciones: Otros Tratamientos Complementarios De Sepsis Grave

3. Un tratamiento corto de NMBA de no más de 48 horas para pacientes con ARDS temprano inducido por sepsis y  $P_{aO_2}/F_{iO_2} < 150$  mm Hg (grado 2C).

### Q. Control de glucosa

1. Un enfoque protocolarizado sobre el manejo de glucemia en pacientes de UCI con sepsis grave, que comienzan con la dosis de insulina cuando 2 niveles consecutivos de glucemia son  $>180$  mg/dl. Este enfoque protocolarizado debe tener un objetivo de glucemia superior  $\leq 180$  mg/dl en lugar de un objetivo superior de glucemia  $\leq 110$  mg/dl (grado 1A).
2. Los valores de glucemia deben controlarse cada 1 o 2 horas hasta que los valores de glucosa y las tasas de perfusión de insulina sean estables y, a partir de ahí, cada 4 horas (grado 1C).
3. Los niveles de glucosa obtenidos con pruebas de puntos de atención de sangre capilar han de interpretarse con atención, ya que tales mediciones pueden no estimar con precisión la sangre arterial y los valores de glucosa plasmática (UG).

### R. Tratamiento de reemplazo renal

1. Los tratamientos de reemplazo renal continuo y la hemodiálisis intermitente han de ser equivalentes en pacientes con sepsis grave e insuficiencia renal aguda (grado 2B).
2. Usar tratamientos continuos para facilitar el manejo de equilibrio con fluidos en pacientes septicémicos hemodinámicamente inestables (grado 2D).

### S. Tratamiento con bicarbonato

1. Evitar el uso del tratamiento con bicarbonato de sodio con el fin de mejorar la hemodinámica o de reducir los requisitos de vasopresores en pacientes con lactecemia inducida por hipoperfusión con  $pH \geq 7,15$  (grado 2B).

### T. Prevención de trombosis venosa profunda

1. Los pacientes con sepsis grave deben recibir tratamientos diarios de prevención con fármacos para la tromboembolia venosa (VTE) (grado 1B). Esto debe lograrse con la administración diaria de heparina subcutánea de bajo peso molecular (LMWH) (grado 1B en comparación con heparina no fraccionada [UFH] dos veces al día y grado 2C en comparación con UFH administrada tres veces al día). Si la depuración de creatinina es  $< 30$  ml/min, recomendamos el uso de dalteparina (grado 1A) o alguna otra forma de LMWH que posea un grado bajo de metabolismo renal (grado 2C) o UFH (grado 1A).
2. Los pacientes con sepsis grave deben recibir tratamiento con una combinación de tratamiento farmacológico y con dispositivos de compresión neumática intermitente cuando sea posible (grado 2C).
3. Los pacientes septicémicos que tengan una contraindicación sobre el uso de heparina (por ej., trombocitopenia, coagulopatía grave, hemorragia activa o hemorragia intracerebral reciente) no deben recibir el tratamiento de prevención con fármacos (grado 1B), pero sí el tratamiento mecánico preventivo, como las medias de compresión graduada o los dispositivos de compresión intermitente (grado 2C), a menos que estén contraindicados. Cuando el riesgo disminuya, sugerimos comenzar el tratamiento de prevención con fármacos (grado 2C).

### U. Prevención de úlcera gastroduodenal aguda

1. La prevención de úlcera gastroduodenal aguda que utiliza bloqueante H<sub>2</sub> o inhibidor de la bomba de protones debe aplicarse a los pacientes con sepsis grave/choque septicémico que tienen factores de riesgo de hemorragia (grado 1B).
2. Cuando se utilice la prevención de úlcera gastroduodenal aguda, usar inhibidores de la bomba de protones en lugar de H<sub>2</sub>RA (grado 2D).
3. Los pacientes sin factores de riesgo no reciben prevención (grado 2B).

### V. Nutrición

1. Administrar alimentos orales o enterales (si es necesario), según se tolere, en lugar de ayunas completas o la administración solo de glucosa intravenosa dentro de las primeras 48 horas después del diagnóstico de sepsis grave/choque septicémico (grado 2C).
2. Evitar la alimentación calórica completa obligatoria en la primera semana; en su lugar, sugerimos la alimentación de dosis baja (por ej., hasta 500 Kcal por día), avanzando según se tolere (grado 2B).
3. Utilizar glucosa intravenosa y nutrición enteral en lugar de la nutrición parenteral total (TPN) sola o la nutrición parenteral en combinación con alimentación enteral durante los primeros 7 días después del diagnóstico de sepsis grave/choque septicémico (grado 2B).
4. Utilizar nutrición sin suplementos inmunomoduladores específicos en lugar de nutrición que proporcione suplementos inmunomoduladores específicos en pacientes con sepsis grave (grado 2C).

### W. Definición de los objetivos de atención

1. Analizar los objetivos de atención y pronóstico con los pacientes y familiares (grado 1B).
2. Incorporar objetivos de atención en el tratamiento y en el programa de atención para fase terminal, utilizando los principios de cuidados paliativos cuando sea apropiado (grado 1B).
3. Abordar los objetivos de atención del paciente tan pronto como sea posible, a más tardar dentro de las 72 horas a partir del ingreso en la UCI (grado 2C).



se administren de manera preventiva cuando los recuentos son  $\leq 10\,000/\text{mm}^3$  ( $10 \times 10^9/\text{l}$ ) en ausencia de hemorragia aparente, así como cuando los recuentos son  $\leq 20\,000/\text{mm}^3$  ( $20 \times 10^9/\text{l}$ ) si el paciente presenta un riesgo significativo de hemorragia. Se recomiendan recuentos plaquetarios más elevados ( $\geq 50\,000/\text{mm}^3$  [ $50 \times 10^9/\text{l}$ ]) para hemorragia activa, cirugía o procedimientos invasivos (grado 2D).

**Fundamentos.** Las recomendaciones para transfusión de plaquetas se derivan de una opinión unánime y experiencia en pacientes con trombocitopenia inducida por quimioterapia. Los pacientes con sepsis grave son propensos a tener una limitación en la producción de plaquetas similar a aquella presente en pacientes tratados con quimioterapia, pero también son propensos a experimentar un aumento en el consumo de plaquetas. Las recomendaciones tienen en cuenta la etiología de trombocitopenia, disfunción plaquetaria, riesgo de hemorragia y presencia de trastornos concomitantes (200, 202, 203, 208, 209). Los factores que pueden aumentar el riesgo de hemorragia y que indican la necesidad de un recuento plaquetario más alto están presentes con frecuencia en pacientes con sepsis grave. La sepsis propiamente dicha se considera un factor de riesgo de hemorragia en pacientes con trombocitopenia inducida por quimioterapia. Entre otros factores considerados como causa del aumento del riesgo de hemorragia en pacientes con sepsis grave, destacan una temperatura más alta que  $38^\circ\text{C}$ , hemorragia menor reciente, disminución rápida en el recuento plaquetario, otras anomalías de coagulación (203, 208, 209).

## L. Inmunoglobulinas

1. Sugerimos no utilizar inmunoglobulinas intravenosas en pacientes adultos con sepsis grave o choque séptico (grado 2B).

**Fundamentos.** Un gran RCT multicéntrico ( $n = 624$ ) (210) en pacientes adultos y un gran RCT multinacional en lactantes con sepsis neonatal ( $n = 3493$ ) (211) no encontró ningún beneficio para la inmunoglobulina intravenosa (intravenous immunoglobulin, IVIG). (Para obtener más detalles sobre este ensayo, véase la sección Consideraciones pediátricas). Un meta-análisis por la colaboración de Cochrane, que no incluyó este RCT más reciente, identificó diez ensayos IVIG policlonales ( $n = 1\,430$ ) y siete ensayos sobre IVIG policlonal enriquecida con inmunoglobulina M (IgM) ( $n = 528$ ) (212). En comparación con el placebo, IVIG dio como resultado una reducción significativa de la mortalidad (RR; 0,81 y CI del 95%; 0,70–0,93; y RR, 0,66 y CI del 95%; 0,51–0,85, respectivamente). Además, el subgrupo de IVIG enriquecida con IgM ( $n =$  ensayos) demostró una reducción significativa en las tasas de mortalidad en comparación con el placebo (RR, 0,66; CI del 95%; 0,51–0,85). Los ensayos con riesgo bajo de sesgo no demostraron reducción en la mortalidad con IVIG policlonal (RR, 0,97; CI del 95%; 0,81–1,15; cinco ensayos,  $n = 945$ ). Tres de estos ensayos (210, 213, 214) utilizaron IVIG policlonal estándar y dos, IVIG enriquecida con IgM (215, 216).

Estos descubrimientos son coherentes con aquellos de dos meta-análisis previos (217, 218) de otros autores de Cochrane. Una revisión sistemática (217) incluyó un total de 21 ensayos y demostró un riesgo relativo de muerte de 0,77 con el tratamiento con inmunoglobulina (CI del 95%; 0,68–0,88); sin embargo, solo los resultados de ensayos de alta calidad (un total de 763 pacientes) mostraron un riesgo relativo de 1,02 (CI del 95%;

0,84–1,24). De modo similar, Laupland et al. (218) observó una reducción significativa en la mortalidad con el uso del tratamiento con IVIG (OR, 0,66; CI del 95%; 0,53–0,83;  $p < 0,005$ ). Cuando se agruparon solo los estudios de alta calidad, el OR de mortalidad fue de 0,96 (CI del 95%; 0,71–1,3;  $p = 0,78$ ). Dos meta-análisis, que utilizaron criterios menos estrictos para identificar fuentes de sesgos o que no enunciaron sus criterios para la evaluación de la calidad del estudio, descubrieron una mejora significativa en la mortalidad de los pacientes con el tratamiento con IVIG (219, 220). A diferencia de la reseña Cochrane más reciente, Kreymann et al. (219) clasificó cinco estudios que investigaron la preparación enriquecida con IgM como estudios de alta calidad, combinaron estudios en adultos y recién nacidos, y halló un OR de la mortalidad de 0,5 (95% CI; 0,34–0,73).

La mayoría de los estudios IVIG son pequeños, algunos tienen fallas metodológicas, el único gran estudio ( $n = 624$ ) no mostró ningún efecto (210). Los efectos de subgrupo entre las formulaciones enriquecidas con IgM y las no enriquecidas revelaron una heterogeneidad considerable. Además, el carácter indirecto y el sesgo de publicación fueron considerados al clasificar esta recomendación. La evidencia de baja calidad dio lugar a que la recomendación se clasificara como débil. La información estadística que proviene de ensayos de alta calidad no respalda un efecto beneficioso de IVIG policlonal. Estimulamos la realización de estudios multicéntricos grandes para evaluar aún más la eficacia de otras preparaciones de inmunoglobulinas policlonales administradas por vía intravenosa en pacientes con sepsis grave.

## M. Selenio

1. Sugerimos no utilizar selenio intravenoso para tratar la sepsis grave (grado 2C).

**Fundamentos.** Se administró el selenio con la esperanza de que podría corregir la reducción conocida en la concentración de selenio en pacientes con sepsis y proporcionar un efecto farmacológico a través de una defensa antioxidante. Aunque algunos RCT están disponibles, la evidencia sobre el uso de selenio intravenoso todavía es insuficiente. Solo un ensayo clínico extenso examinó el efecto sobre las tasas de mortalidad, y no se registró ningún impacto significativo sobre la población prevista para recibir tratamiento con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, sepsis o choque séptico (OR, 0,66; CI del 95%; 0,39–1,10;  $p = 0,109$ ) (221). En general, se produjo una tendencia hacia una reducción dependiente de la concentración en la mortalidad; no se detectaron diferencias en resultados secundarios o efectos adversos. Por último, no se incluyó ningún comentario o normalización del tratamiento de sepsis en este estudio, que inscribió a 249 pacientes a lo largo de un período de 6 años (1999–2004) (221).

Un RCT francés en una población pequeña no reveló ningún efecto sobre los criterios de valoración primarios (reversión del choque) o secundarios (días en ventilación mecánica, mortalidad en UCI) (222). Otro RCT pequeño demostró una VAP no tan temprana en el grupo de selenio ( $p = 0,04$ ), pero ninguna diferencia en la VAP tardía o en resultados secundarios como mortalidad en la UCI o en el hospital (223). Esto es coherente con los dos RCT que resultaron en una reducción en la cantidad de episodios infecciosos (224) o un aumento en las concentraciones de glutatión peroxidasa (225); ninguno de los estudios demostró un efecto beneficioso sobre las medidas de resultados secundarios (reemplazo renal o mortalidad en UCI) (224, 225).

Un RCT extenso más reciente intentó determinar si la adición de dosis relativamente bajas de selenio complementario (también se evaluó la glutamina en un diseño bifactorial) a la nutrición parenteral en pacientes en estado crítico reduce infecciones y mejora el resultado (226). El suplemento de selenio no afectó de manera significativa al desarrollo de una nueva infección (OR, 0,81; CI del 95%; 0,57–1,15), y la tasa de mortalidad de 6 meses no resultó afectada (OR, 0,89; CI del 95%; 0,62–1,29). Además, el selenio no influyó de manera significativa en la duración de la hospitalización, los días de administración de antibióticos ni en la clasificación de la disfunción orgánica secuencial modificada (227).

Además de la falta de evidencia, las preguntas sobre la administración de dosis y el modo de aplicación continúan sin respuesta. Los tratamientos de dosis alta registrados suponen una dosis de carga seguida por una perfusión, mientras que los ensayos con animales sugieren que la administración de dosis en bolo podría ser más eficaz (227); sin embargo, esto no se ha probado en seres humanos. Estos problemas sin resolver requieren ensayos clínicos complementarios y nosotros estimulamos la realización de estudios multicéntricos extensos para evaluar aún más la efectividad del selenio intravenoso en pacientes con sepsis grave. Esta recomendación no excluye el uso de selenio de dosis baja como parte de los minerales estándares y los oligoelementos utilizados durante la nutrición parenteral total.

## N. Antecedentes de recomendaciones en cuanto al uso de proteína C activada recombinante

La proteína C activada recombinante humana (rhAPC) se aprobó para administrarla a pacientes adultos en varios países en 2001 después del ensayo PROWESS (Evaluación mundial de proteína C activada recombinante humana en sepsis grave), que inscribió 1 690 pacientes con sepsis grave y demostró una reducción significativa de la mortalidad (24,7%) con rhAPC en comparación con el placebo (30,8%,  $p = 0,005$ ) (228). Las guías SSC de 2004 recomendaron el uso de rhAPC según las instrucciones de la etiqueta del producto requeridas por las autoridades reguladoras de los Estados Unidos y de Europa con calidad de evidencia de grado B (7, 8).

Cuando se publicaron las guías SSC de 2008, estudios adicionales de rhAPC en sepsis grave (según estipulan las agencias reguladoras) habían demostrado que resultaba ineficaz en los pacientes enfermos de sepsis de menor gravedad y también en los niños (229, 230). Las recomendaciones SSC de 2008 reflejaron estos descubrimientos y la solidez de la recomendación de rhAPC bajó de categoría debido a una sugerencia de uso en pacientes adultos con una evaluación clínica de alto riesgo de muerte, la mayoría de los cuales obtendrán calificaciones en la evaluación de fisiología aguda y salud crónica (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation, APACHE) II  $\geq 25$  o insuficiencias multiorgánicas (grado 2C; la calidad de evidencia también bajó de categoría desde 2004, de B a C) (7). Las guías de 2008 también recomendaron evitar el uso de rhAPC en pacientes adultos con riesgo bajo, la mayoría de los cuales obtendrán calificaciones APACHE II  $\leq 20$  o insuficiencias orgánicas individuales (grado 1A), así como evitar el uso en todos los pacientes pediátricos (grado 1B).

Los resultados del ensayo PROWESS SHOCK (1 696 pacientes) se dieron a conocer a finales de 2011, sin revelar ningún beneficio de rhAPC en pacientes con choque septicémico

(mortalidad de 26,4% para rhAPC, 24,2% para placebo) con un riesgo relativo de 1,09 y un valor de  $p$  0,31 (231). El fármaco se retiró del mercado y ya no se encuentra disponible, por lo que no existe necesidad de hacer ninguna recomendación SSC sobre este uso.

## O. Ventilación mecánica de síndrome de dificultad respiratoria aguda inducido por sepsis

1. Recomendamos que los médicos clínicos busquen un objetivo de volumen corriente de 6 ml/kg en el peso corporal predicho en pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda inducido por sepsis (ARDS) (grado 1A vs. 12 ml/kg).
2. Recomendamos que las presiones estables se midan en pacientes con ARDS y que el objetivo inicial de límite superior para las presiones estables en un pulmón inflado de manera pasiva sea  $\leq 30$  cm H<sub>2</sub>O (grado 1B).

**Fundamentos.** Cabe destacar que los estudios utilizados para determinar recomendaciones en esta sección inscribieron pacientes utilizando los criterios de la definición consensuada de criterios americana y europea para la lesión pulmonar aguda (Acute Lung Injury, ALI) y ARDS (232). Para este documento, hemos utilizado la definición de Berlín actualizada y utilizamos los términos ARDS *leve*, *moderado* y *grave* (Pao<sub>2</sub>/Fio<sub>2</sub>  $\leq 300$ ,  $\leq 200$ , y  $\leq 100$  mm Hg, respectivamente) para los síndromes previamente conocidos como ALI y ARDS (233). Varios ensayos aleatorizados multicéntricos han sido realizados en pacientes con ARDS establecido para evaluar los efectos de la limitación de la presión inspiratoria a través de la moderación del volumen corriente (234–238). Estos estudios demostraron diferencias en los resultados posiblemente a causa de diferencias en las presiones de las vías respiratorias en los grupos de tratamiento y control (233, 234, 239). Varios meta-análisis sugieren una disminución en la mortalidad en pacientes con una estrategia limitada en cuanto a presión y volumen para ARDS establecido (240, 241).

El ensayo más extenso de una estrategia limitada en cuanto a presión y volumen demostró una disminución absoluta de 9% en la mortalidad por todas las causas en pacientes con ARDS ventilados con volúmenes corrientes de 6 ml/kg en comparación con 12 ml/kg de peso corporal predicho (PBW), y que buscaba un objetivo de presión estable  $\leq 30$  cm H<sub>2</sub>O (233). El uso de estrategias de protección pulmonar para pacientes con ARDS está respaldado por ensayos clínicos y ha sido ampliamente aceptado, pero la elección precisa del volumen corriente para un paciente individual con ARDS puede requerir un ajuste para factores como la presión estable lograda, el nivel de presión espiratoria final positiva elegido, la distensibilidad de espacio toracoabdominal y el vigor del esfuerzo respiratorio del paciente. Los pacientes con acidosis metabólica profunda, ventilaciones obligadas por minuto altas o baja estatura pueden requerir manipulación adicional de los volúmenes corrientes. Algunos médicos clínicos creen que es seguro ventilar con volúmenes corrientes  $> 6$  ml/kg PBW mientras la presión estable pueda mantenerse en  $\leq 30$  cm H<sub>2</sub>O (242, 243). La validez de este valor máximo dependerá de los esfuerzos del paciente, ya que aquellos que respiran de manera activa generan presiones transalveolares más altas para una presión estable dada que para los pacientes que son inflados de manera pasiva. En cambio, los pacientes con espacios intercostales rígidos pueden requerir presiones estables  $> 30$  cm H<sub>2</sub>O para cumplir los objetivos clínicos vitales. Un estudio

retrospectivo sugirió que los volúmenes corrientes deben disminuirse aun con presiones estables  $\leq 30$  cm H<sub>2</sub>O (244) ya que las presiones estables más bajas se asociaron con una disminución de la mortalidad en situaciones de hospitalización (245).

Los volúmenes corrientes altos que se combinan con presiones estables altas deben evitarse en ARDS. Los médicos clínicos deben utilizar como punto de partida el objetivo de reducir el volumen corriente durante un período comprendido entre 1 y 2 horas desde su valor inicial hacia el objetivo de un volumen corriente “bajo” ( $\approx 6$  ml/kg PBW) logrado en combinación con una presión inspiratoria final estable  $\leq 30$  cm H<sub>2</sub>O. Si la presión estable permanece  $> 30$  cm H<sub>2</sub>O después de la reducción del volumen corriente a 6 ml/kg PBW, el volumen corriente puede reducirse aún más hasta llegar a 4 ml/kg PBW por protocolo. (En el **Apéndice C** se detallan el manejo del respirador ARDSNet y fórmulas para calcular el PBW). La utilización de ventilación limitada en cuanto a volumen y presión puede derivar en hipercapnia con coeficientes respiratorios con un máximo tolerado establecido. En dichos casos, debe permitirse la hipercapnia que de otro modo no está contraindicada (por ej., presión intracraneal alta) y parece ser tolerada. La perfusión de bicarbonato de sodio o trometamol (THAM) puede considerarse en pacientes seleccionados para facilitar el uso de condiciones de ventilación limitada que resulten en hipercapnia permisiva (246, 247).

Una serie de ensayos de observación en pacientes ventilados mecánicamente han demostrado una disminución en el riesgo de desarrollo de ARDS cuando se utilizan volúmenes de ensayo más pequeños (248–251). Por consiguiente, los volúmenes corrientes altos y las presiones estables deben evitarse en pacientes ventilados mecánicamente con riesgo de desarrollar ARDS, incluidos aquellos con sepsis.

Ningún modo particular de ventilación (control de presión o control de volumen) ha demostrado de manera consistente ser ventajoso al ser comparado con cualquier otro que respete los mismos principios de protección pulmonar.

- Recomendamos que la presión espiratoria final positiva (PEEP) se aplique para evitar colapso alveolar en espiración final (atelectrauma) (grado 1B).
- Sugerimos estrategias basadas en niveles más altos antes que más bajos de PEEP para pacientes con ARDS de moderado a grave inducido por sepsis (grado 2C).

**Fundamentos.** Aumentar la PEEP en ARDS mantiene las unidades pulmonares abiertas a participar en el intercambio gaseoso. Esto aumentará PaO<sub>2</sub> cuando la PEEP se aplique a través de un tubo endotraqueal o una mascarilla (252–254). En experimentos con animales, evitar el colapso alveolar espiratorio final ayuda a minimizar la lesión pulmonar inducida por ventilación cuando se usan presiones estables relativamente altas. Tres ensayos multicéntricos extensos que utilizaron niveles PEEP altos en comparación con bajos en combinación con volúmenes corrientes bajos no revelaron beneficios ni perjuicios (255–257). Un metanálisis que utiliza datos de pacientes individuales no demostró ningún beneficio en los pacientes con ARDS; sin embargo, los pacientes con ARDS moderado o severo (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> cociente  $\leq 200$  mm Hg) habían disminuido la mortalidad con el uso de PEEP más alta, pero esto no se produjo en aquellos con ARDS leve (258). Se recomiendan dos opciones para el ajuste de dosis de PEEP. Una opción es ajustar la dosis de PEEP (y el volumen corriente) de acuerdo con las mediciones clínicas de la distensibilidad toracopulmonar con el objetivo de obtener el

mejor cumplimiento, lo que refleja un equilibrio favorable del reclutamiento pulmonar y la sobredistensión (259). La segunda opción es ajustar la dosis de PEEP en función de la gravedad de la hipoxia y a FiO<sub>2</sub>, que se requiere para mantener la oxigenación adecuada (234, 255, 256). Una PEEP  $> 5$  cm H<sub>2</sub>O se requiere generalmente para evitar la atelectasia pulmonar (260). La estrategia estándar PEEP de ARDSNet se muestra en el Apéndice C. La estrategia de PEEP más alta recomendada para ARDS se muestra en el **Apéndice D** y proviene del ensayo ALVEOLI (257).

- Sugerimos maniobras de inclusión en pacientes con sepsis e hipoxemia resistente grave debido a ARDS (grado 2C).
- Sugerimos decúbito prono en pacientes con ARDS inducido por sepsis con PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> cociente  $\leq 100$  mm Hg en centros que tienen experiencia con tales prácticas (grado 2B).

**Fundamentos.** Muchas estrategias existen para tratar la hipoxemia resistente en pacientes con ARDS severo (261). Aumentar de manera temporal la presión transpulmonar puede facilitar la apertura alveolar atelectásica para permitir el intercambio de gases (260), pero también podría sobredistender las unidades pulmonares ventiladas, lo que llevaría a una lesión pulmonar inducida por el respirador e hipotensión temporal. La aplicación del uso transitorio sostenido de presión de las vías respiratorias positiva y continua parece mejorar la oxigenación en pacientes en un principio, pero estos efectos pueden ser transitorios (262). Aunque los pacientes seleccionados con hipoxemia grave pueden beneficiarse de las maniobras de inclusión en conjunto con niveles más altos de PEEP, existe poca evidencia que respalde el uso rutinario en todos los pacientes con ARDS (262). La presión sanguínea y la oxigenación deben supervisarse y las maniobras de inclusión discontinuarse si se observa deterioro en estas variables.

Varios estudios pequeños y un estudio extenso en pacientes con insuficiencia respiratoria hipoxémica o ARDS han demostrado que la mayoría de los pacientes responden al decúbito prono con oxigenación mejorada (263–266). Ninguno de los ensayos individuales de decúbito prono en pacientes con ARDS o insuficiencia respiratoria hipoxémica demostró un beneficio en la mortalidad (267–270). Un meta-análisis sugirió posibles beneficios para el decúbito prono en pacientes con hipoxemia profunda y PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> cociente  $\leq 100$  mm Hg, pero no en aquellos con hipoxemia menos grave (270). El decúbito prono puede asociarse a complicaciones potencialmente mortales, que incluyen desplazamiento accidental de los tubos endotraqueales o las sondas pleurales; estas complicaciones ocurren con mayor frecuencia en pacientes en el prono en comparación con el decúbito supino (270).

Otros métodos para tratar la hipoxemia resistente, que incluyen la ventilación oscilante, ventilación de liberación de la presión de las vías respiratorias y oxigenación de la membrana extracorporeal (271), pueden considerarse como tratamientos de rescate en centros con experiencia en su uso (261, 271–274). El óxido de nitrógeno inhalable no mejora las tasas de mortalidad en pacientes con ARDS y no debe utilizarse de manera rutinaria (275).

- Recomendamos que los pacientes con sepsis mecánicamente ventilados se mantengan con el respaldo de la cama elevado entre 30 y 45 grados para limitar el riesgo de aspiración y para prevenir el desarrollo de VAP (grado 1B).

**Fundamentos.** El decúbito reclinado ha demostrado disminuir la incidencia de VAP (276). La alimentación enteral

aumentó el riesgo de desarrollar VAP; el 50% de los pacientes a los que se alimentó de manera enteral en el decúbito supino desarrollaron VAP en comparación con el 9% de aquellos a los que se alimentó en decúbito reclinado (276). Sin embargo, la posición de la cama se supervisó una vez al día y los pacientes que no lograron la elevación deseada de la cama no se incluyeron en el análisis (276). Un estudio no demostró diferencias en la incidencia de VAP entre pacientes que se mantuvieron en decúbitos supinos y reclinados (277); los pacientes asignados al grupo reclinado no lograron de manera consistente la elevación deseada del respaldo de la cama, y la elevación del respaldo de la cama en el grupo supino se acercó a aquella del grupo reclinado en el séptimo día (277). Cuando sea necesario, los pacientes pueden recostarse para los procedimientos, las mediciones hemodinámicas y los episodios duraderos de hipotensión. No se debe alimentar a los pacientes de manera enteral cuando estén en supino.

8. Sugerimos que la ventilación con máscara no invasiva (NIV) se utilice en la minoría de pacientes con ARDS inducido por sepsis en los que los beneficios de NIV se han estudiado detenidamente y cuando se considera que estos sopesan los riesgos (grado 2B).

**Fundamentos.** Obviar la necesidad de intubación de las vías respiratorias ofrece múltiples ventajas: mejor comunicación, incidencia menor de infección y una reducción de la necesidad de sedación. Dos RCT en pacientes con insuficiencia respiratoria aguda demostraron una mejoría en el resultado con el uso de NIV cuando puede utilizarse con éxito (278, 279). Lamentablemente, solo un pequeño porcentaje de pacientes con sepsis e hipoxemia potencialmente mortal pueden tratarse de este modo (280, 281).

Se debe considerar la NIV en pacientes con ARDS inducido por sepsis si responden a niveles relativamente bajos de asistencia de presión y PEEP con hemodinámica estable, pueden resultar cómodos y son fáciles de aumentar; si son capaces de proteger las vías respiratorias y despejar de manera espontánea las secreciones de las vías respiratorias; y si se anticipan para recuperarse rápidamente del traumatismo desencadenante (280, 281). Se debe mantener un umbral bajo para la intubación de las vías respiratorias.

9. Recomendamos la aplicación de un protocolo de desconexión y que se someta regularmente a los pacientes mecánicamente ventilados con sepsis grave a ensayos de respiración espontánea para evaluar la capacidad de discontinuar la ventilación mecánica cuando cumplan los siguientes criterios: a) si se puede aumentar; b) hemodinámicamente estable (sin agentes vasopresores); c) si no existen condiciones nuevas posiblemente graves; d) requisitos de presión espiratoria final y de ventilación baja; y e) requisitos bajos de  $F_{iO_2}$  que pueden proporcionarse de manera segura con una mascarilla o cánula nasal. Si el ensayo de respiración espontánea tiene éxito, se debe considerar la extubación (grado 1A).

**Fundamentos.** Las opciones de ensayo de respiración espontánea incluyen asistencia de presión de bajo nivel, presión de las vías respiratorias positiva y continua ( $\approx 5$  cm  $H_2O$ ), o el uso de una pieza en T. Los estudios demostraron que los ensayos diarios de respiración espontánea en pacientes apropiadamente seleccionados reducen la duración de la ventilación mecánica (282, 283). Estos ensayos de respiración deben realizarse en conjunto con un ensayo de despertar espontáneo (284). La finalización

satisfactoria de los ensayos de respiración espontánea lleva a una probabilidad muy alta de lograr la suspensión temprana y con éxito de la ventilación mecánica.

10. Recomendamos evitar el uso rutinario del catéter en la arteria pulmonar para los pacientes con ARDS inducido por sepsis (grado 1A).

**Fundamentos.** Aunque la inserción de un catéter en la arteria pulmonar (PA) puede proporcionar información útil sobre el estado del volumen y la función cardíaca de un paciente, estos beneficios pueden confundirse por las diferencias en la interpretación de los resultados (285–287), falta de correlación de las presiones de oclusión de PA con respuesta clínica (288) y una ausencia de una estrategia comprobada para utilizar los resultados del catéter para mejorar los resultados de los pacientes (173). Dos ensayos aleatorizados multicéntricos, uno en pacientes con choque o ARDS (289) y el otro en aquellos solo con ARDS (290), fracasaron en demostrar beneficios con el uso rutinario de catéteres PA en ARDS. Además, otros estudios en diferentes tipos de pacientes en estado crítico no han logrado demostrar beneficios definitivos con el uso rutinario del catéter PA (291–293). Los pacientes bien seleccionados continúan siendo candidatos para la inserción de catéter PA solo cuando las respuestas a decisiones de manejo importantes dependan de la información que se obtiene de mediciones directas realizadas dentro de la PA (292, 294).

11. Recomendamos una estrategia de fluidos conservadora para los pacientes con ARDS inducido por sepsis establecido que no tienen evidencia de hipoperfusión tisular (grado 1C).

**Fundamentos.** Los mecanismos para el desarrollo de edema pulmonar en pacientes con ARDS incluyen un aumento en la permeabilidad capilar, en la presión hidrostática y una disminución en la presión oncótica (295). Los estudios prospectivos pequeños en pacientes con enfermedades críticas y ARDS han sugerido que el bajo aumento de peso se asocia con una mejora en la oxigenación (296) y menor cantidad de días de ventilación mecánica (297, 298). Una estrategia conservadora de fluidos para minimizar la perfusión de fluidos y el aumento de peso en pacientes con ARDS, en base al catéter venoso central (CVP  $< 4$  mm Hg) o un catéter PA (presión de enclavamiento de la arteria pulmonar  $< 8$  mm Hg), junto con variables clínicas para guiar el tratamiento, llevó a una menor cantidad de días de ventilación mecánica y una reducción en la duración de la hospitalización en la UCI sin alterar la incidencia de insuficiencia renal o de tasas de mortalidad (299). Esta estrategia solo se utilizó en pacientes con ARDS establecido, algunos de los cuales presentaron choque durante la hospitalización en la UCI y los intentos activos de reducir el volumen de fluidos se llevaron a cabo solo fuera de los períodos de choque.

12. En ausencia de indicaciones específicas como broncoespasmo, recomendamos evitar el uso de  $\beta$ -agonistas<sub>2</sub> para el tratamiento de pacientes con ARDS inducido por sepsis (grado 1B).

**Fundamentos.** Los pacientes con ARDS inducido por sepsis generalmente desarrollan un aumento en la permeabilidad vascular. Los datos preclínicos y clínicos tempranos sugieren que los  $\beta$ -agonistas-adrenérgicos pueden acelerar la absorción del edema alveolar (300). Dos ensayos clínicos aleatorizados estudiaron el efecto de  $\beta$ -agonistas en pacientes con ARDS (301, 302). En uno, una comparación de albuterol en aerosol y placebo en

282 pacientes con ARDS, el ensayo se interrumpió por futilidad (301). Los pacientes que recibieron albuterol tuvieron frecuencias cardíacas más altas el segundo día y se detectó una tendencia hacia una disminución en los días sin respirador (días con vida y sin uso del respirador). Las tasas de muerte antes del alta eran del 23,0% en el grupo de albuterol vs. al 17,7% en pacientes tratados con placebo. Más de la mitad de los pacientes inscritos en este ensayo presentaban sepsis pulmonar o no pulmonar como la causa del ARDS (301).

El uso de salbutamol intravenoso se probó en el ensayo BALTI-2 (302). Trescientos veintiséis pacientes con ARDS, de los que 251 presentaban sepsis pulmonar o no pulmonar como causa, se aleatorizaron a salbutamol intravenoso, 15 µg/kg de peso corporal ideal, o placebo hasta un máximo de 7 días. Los pacientes tratados con salbutamol experimentaron un aumento en las tasas de mortalidad de 28 días (34% vs. 23%; RR, 1,4; CI del 95%; 1,03–2,08) lo que llevó a la finalización anticipada del ensayo (302).

Los agonistas Beta-2 pueden tener indicaciones específicas, tales como el tratamiento de broncoespasmo e hiperpotasemia. En ausencia de estas condiciones, recomendamos evitar el uso rutinario de β-agonistas, ya sea en forma intravenosa o en aerosol, para el tratamiento de pacientes con ARDS inducido por sepsis.

## P. Sedación, analgésicos y bloqueo neuromuscular en sepsis

1. Recomendamos que se minimice la sedación ya sea continua o intermitente en pacientes septicémicos mecánicamente ventilados, con el objetivo de lograr criterios de valoración de ajuste de dosis específicos (grado 1B).

**Fundamentos.** Un conjunto de pruebas cada vez mayor indica que la limitación del uso de sedación en pacientes ventilados en estado crítico pueden reducir la duración de la ventilación mecánica y las duraciones de los ingresos en la UCI y el hospital (303–305). Mientras que los estudios que limitan la sedación se han realizado en un amplio rango de pacientes en estado crítico, hay pocos motivos para asumir que los pacientes septicémicos no obtendrán beneficios de este enfoque (305). El uso de protocolos de sedación es un método para limitar el uso de sedación, y un ensayo clínico aleatorizado y controlado reveló que la sedación protocolarizada en comparación con el cuidado general reduce la duración de la ventilación mecánica, las duraciones de las hospitalizaciones y las tasas de traqueotomías (305). Otra estrategia es evitar la sedación. Un estudio de observación reciente de 250 pacientes en estado crítico sugiere que la sedación profunda es común en los pacientes mecánicamente ventilados (306). Un ensayo clínico aleatorizado y controlado reveló que los pacientes tratados con bolos de morfina intravenosa de manera preferencial tuvieron una mayor cantidad de días sin ventilación, un ingreso más corto en la UCI y el hospital, con respecto a los pacientes que recibieron sedación (propofol y midazolam) además de morfina (307). Sin embargo, el delirio agitado se detectó con más frecuencia en el grupo de intervención. Aunque no se estudió específicamente en pacientes con sepsis, la administración de sedación intermitente, la interrupción de sedación diaria y el ajuste de dosis sistemático hasta un criterio de valoración predefinido han demostrado disminuir la duración de ventilación mecánica (284, 305, 308, 309). Los pacientes que reciben agentes de bloqueo neuromuscular (NMBA)

deben evaluarse individualmente en relación a la suspensión de fármacos sedantes porque se debe revertir en primer lugar el bloqueo neuromuscular. El uso de métodos intermitentes en comparación con métodos continuos para la administración de sedación en pacientes en estado crítico se ha examinado en un estudio de observación en pacientes mecánicamente ventilados que ha demostrado que los pacientes que recibían sedación continua estuvieron expuestos a una ventilación mecánica más larga y a períodos más prolongados de ingreso en UCI y hospitalización (310).

Los ensayos clínicos han evaluado la interrupción diaria de perfusiones continuas de sedantes. Un ensayo prospectivo, aleatorizado y controlado en 128 adultos mecánicamente ventilados que recibían sedación intravenosa continua demostró que la interrupción diaria en la perfusión continua de sedantes hasta que el paciente estuviera despierto disminuyó la duración de la ventilación mecánica y la duración del ingreso en la UCI (283). Aunque los pacientes sí recibieron perfusiones continuas de sedantes en este estudio, la interrupción diaria y el despertar permitieron el ajuste de dosis de los sedantes, lo que llevó a que la dosis se volviese intermitente. Además, un ensayo de datos emparejados sobre el despertar espontáneo en combinación con un ensayo de respiración espontánea, disminuyó la ventilación mecánica, la duración del ingreso en la UCI y el hospital y la mortalidad de 1 año (284). Recientemente, un ensayo multicéntrico aleatorizado comparó la sedación protocolarizada con la sedación protocolarizada sumada a la interrupción diaria de sedación en 423 pacientes quirúrgicos en estado crítico mecánicamente ventilados (311). No se produjeron diferencias en la duración de ventilación mecánica o en las duraciones de las hospitalizaciones entre los grupos; y la interrupción diaria se asoció con dosis diarias de opioides y benzodiazepinas, así como con un aumento de la carga de trabajo de enfermería. Además, un estudio de observación, aleatorizado, prospectivo y ciego reveló que aunque la isquemia miocárdica es común en pacientes ventilados en estado crítico, la interrupción diaria de sedantes no está asociada con una mayor incidencia de isquemia miocárdica (312). A pesar del enfoque de sedación, la rehabilitación física temprana debe ser un objetivo (313).

2. Recomendamos que se eviten los NMBA, de ser posible, en el paciente septicémico *sin* ARDS debido al riesgo de bloqueo neuromuscular prolongado después de la interrupción. Si se deben mantener los NMBA, deben utilizarse bolos intermitentes tal como se requiera o perfusión continua con la supervisión tren de cuatro de la profundidad del bloqueo (grado 1C).
3. Sugerimos un tratamiento corto con un NMBA ( $\leq 48$  horas) para pacientes *con* ARDS temprano inducido por sepsis y  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$  mm Hg (grado 2C).

**Fundamentos.** Aunque los NMBA se administran generalmente a los pacientes en estado crítico, su rol en la UCI no está bien definido. No existe evidencia que pruebe que el bloqueo neuromuscular en esta población de pacientes reduce la mortalidad o la morbilidad grave. Además, no se han publicado estudios que aborden específicamente el uso de NMBA en pacientes septicémicos.

La indicación más común para el uso de NMBA en la UCI es para facilitar la ventilación mecánica (314). Cuando se usan de manera apropiada, estos agentes pueden mejorar la distensibilidad de los espacios intercostales, prevenir disincronía

respiratoria y reducir las presiones pico de las vías respiratorias (315). La parálisis muscular también puede reducir el consumo de oxígeno al disminuir el trabajo de respiración y del flujo sanguíneo del músculo respiratorio (316). Sin embargo, un ensayo clínico, aleatorizado y controlado con placebo en pacientes con sepsis grave reveló que la administración de oxígeno, el consumo de oxígeno y el pH intramucoso gástrico no mejoraron durante el bloqueo neuromuscular profundo (317).

Un ensayo clínico aleatorizado reciente de perfusiones continuas de cisatracurio en pacientes con ARDS temprano y  $Pao_2/FiO_2 < 150$  mm Hg demostró una mejora en las tasas ajustadas de supervivencia y más días sin insuficiencia sin un riesgo incrementado de debilidad adquirida en la UCI en comparación con los pacientes tratados con placebo (318). Los investigadores utilizaron una dosis alta fija de cisatracurio sin la supervisión de tren de cuatro y la mitad de los pacientes en el grupo de placebo recibieron al menos una dosis única de NMBA. Se desconoce si otro NMBA hubiese tenido efectos similares. Aunque muchos de los pacientes que se inscribieron en este ensayo parecen cumplir los criterios de sepsis, no está claro si se obtendrían resultados similares en pacientes con sepsis. En **Supplemental Digital Content 5** (Contenido digital complementario 5), disponible en <http://links.lww.com/CCM/A615>, se ofrece un resumen de tablas de evidencia GRADEpro acerca del uso de NMBA en ARDS.

Una asociación entre el uso de NMBA y miopatías y neuropatías se ha sugerido por estudios de casos y estudios de observación prospectivos en la población con cuidados intensivos (315, 319–322), pero se desconocen los mecanismos por los que los NMBA producen o contribuyen con las miopatías y neuropatías en estos pacientes. Aunque ningún estudio fue específico de la población de pacientes septicémicos, parece clínicamente prudente, en base al conocimiento existente, que los NMBA no deben administrarse a menos que exista una indicación clara para el bloqueo neuromuscular que no puede lograrse de manera segura con sedación apropiada y analgesia (315).

Solo un RCT prospectivo ha comparado la estimulación de nervios y una evaluación clínica estándar en pacientes de UCI. Rudis et ál (323) aleatorizaron a 77 pacientes de UCI en estado crítico que requerían bloqueo neuromuscular para recibir dosis de vecuronio en base a la estimulación o bajo evaluación clínica (grupo de control). El grupo con estimulación nerviosa recibió menos fármacos y recuperó la función neuromuscular y la ventilación espontánea más rápido que el grupo de control. Estudios de observación no aleatorizados han sugerido que la supervisión de nervios reduce la recuperación clínica de NMBA en la UCI, o bien no tiene ningún efecto en este sentido (324, 325).

Parecen existir beneficios en la supervisión neuromuscular, que incluyen la recuperación más rápida de función neuromuscular y tiempos de intubación más cortos. También existe la posibilidad de reducir los costes (reducción de la dosis total de NMBA y tiempos de intubación más cortos), aunque esto no ha sido estudiado formalmente.

## Q. Control de glucosa

1. Recomendamos un enfoque protocolarizado sobre el manejo de glucemia en pacientes de UCI con sepsis grave, que comienzan con la dosis de insulina cuando dos niveles consecutivos de glucemia son  $> 180$  mg/dl. Este enfoque debería tener como objetivo un nivel de glucemia superior  $\leq 180$  mg/dl en lugar de un objetivo superior de glucemia  $\leq 110$  mg/dl

(grado 1A).

2. Recomendamos que los valores de glucemia se controlen cada 1 o 2 horas hasta que los valores de glucosa y la perfusión de insulina sean estables, luego, a partir de ahí, cada 4 horas (grado 1C).
3. Recomendamos que los niveles de glucosa obtenidos con pruebas de puntos de atención de sangre capilar se interpreten con atención, ya que tales mediciones pueden no estimar con precisión la sangre arterial y los valores de glucosa plasmática (UG).

**Fundamentos.** Un ensayo RCT extenso de centro único en una UCI principalmente de cirugía cardíaca demostró una reducción en la mortalidad de UCI con insulina intravenosa intensiva (protocolo Leuven) que tenía como objetivo una glucemia de 80 a 110 mg/dl (326). Un segundo ensayo aleatorizado de tratamiento con insulina intensivo que utilizaba el protocolo Leuven inscribió a pacientes de la UCI médica con una duración anticipada de la hospitalización en la UCI de más de 3 días en tres UCI médicas y no se redujo la mortalidad general (327).

Desde que aparecieron estos estudios (326, 327) y las recomendaciones para sobrevivir a la sepsis (7) se realizaron varios RCT (128, 328–332) y un meta-análisis (333–337) de tratamiento con insulina intensivo. Los RCT estudiaron las poblaciones combinadas de pacientes de UCI quirúrgica y médica (128, 328–332) y descubrieron que el tratamiento con insulina intensivo no redujo significativamente la mortalidad (128, 328–332), mientras que el ensayo NICE-SUGAR demostró un aumento en la mortalidad (331). Todos los estudios (128, 326–332) registraron una incidencia mucho más alta de hipoglucemia grave (glucosa  $\leq 40$  mg/dl) (6%–29%) con tratamiento con insulina intensivo. Varios meta-análisis confirmaron que el tratamiento con insulina intensivo no se asoció con un beneficio en la mortalidad en pacientes de UCI quirúrgica, médica o combinada (333, 335, 337). El meta-análisis de Griesdale y su equipo (334), en el que se usaron comparaciones entre ensayos determinadas principalmente por el estudio de 2001 realizado por van den Berghe et ál (326), reveló que el tratamiento con insulina intensivo fue beneficioso en pacientes de UCI quirúrgica (cociente de riesgos, 0,63 [0,44–0,9]), mientras que el meta-análisis realizado por Friedrich et ál (336), que utilizó comparaciones durante los ensayos, no demostró un beneficio para los pacientes quirúrgicos en las UCI combinadas médicas y quirúrgicas (cociente de riesgo 0,99 [0,82–1,11]) ni ningún subgrupo de pacientes quirúrgicos que se haya beneficiado con el tratamiento con insulina intensivo. Es interesante destacar que los RCT que incluyeron (326, 327) la comparación del tratamiento con insulina intensivo con controles altos (180–200 mg/dl) (O; 0,89 [0,73–1,09]), mientras que aquellos que no demostraron beneficios (330–332) compararon tratamientos intensivos con controles moderados (108–180 mg/dl) [O; 1,14 (1,02 a –1,26)]. Véase **Supplemental Digital Content 6** (Contenido digital complementario 6), en <http://links.lww.com/CCM/A615> para obtener más detalles.

La causa para comenzar un protocolo de insulina para los niveles de glucemia  $> 180$  mg/dl con un objetivo de nivel de glucemia  $< 180$  mg/dl deriva del estudio NICE-SUGAR (331), que utilizó estos valores para iniciar e interrumpir el tratamiento. El ensayo NICE-SUGAR es el más extenso, el estudio más convincente hasta la fecha sobre el control de glucosa en pacientes de UCI dada su inclusión de múltiples UCI y hospitales y una población general de pacientes. Varias organizaciones médicas, entre otras, American Association of Clinical Endocrinologists, American

Diabetes Association, American Heart Association, American College of Physicians y Society of Critical Care Medicine, han publicado declaraciones de consenso para el control glucémico de pacientes hospitalizados (338–341). Estas declaraciones generalmente tienen el objetivo de niveles de glucosa entre 140 y 180 mg/dl. Debido a que no existe evidencia de que los objetivos entre 140 y 180 mg/dl son diferentes a los objetivos de 110 a 140 mg/dl, las recomendaciones utilizan una glucemia superior  $\leq$  180 mg/dl sin un objetivo inferior que no sea hipoglucemia. El tratamiento debe evitar la hiperglucemia ( $>$  180 mg/dl), hipoglucemia y oscilaciones amplias en los niveles de glucosa. La continuación de perfusiones de insulina, especialmente con cese de nutrición, se ha identificado como un factor de riesgo para la hipoglucemia (332). La alimentación equilibrada puede estar asociada con un riesgo reducido de hipoglucemia (342). Varios estudios han sugerido que la variabilidad en los niveles de glucosa con el tiempo es un determinante importante de mortalidad (343–345). La hipoglucemia y la variabilidad de glucosa parecen no estar asociados con un aumento en las tasas de mortalidad en los pacientes diabéticos en comparación con los pacientes no diabéticos (346, 347).

Varios factores pueden afectar a la precisión y la reproducibilidad de la prueba de puntos de atención de glucemia de sangre capilar, entre otros, el tipo y el modelo de dispositivo utilizado, la experiencia del usuario y los factores del paciente, que incluyen hematocrito (falsa elevación con anemia),  $P_{aO_2}$  y fármacos (348). Se ha observado que los valores de glucosa plasmática por la prueba de puntos de atención capilar son imprecisos con frecuentes elevaciones falsas (349, 350) sobre el rango de niveles de glucosa (350), pero especialmente en los rangos hipoglucémicos (349, 351) e hiperglucémicos (351) y en pacientes hipotensos (352) o en pacientes que reciben catecolaminas (353). Una revisión de 12 protocolos publicados sobre perfusión de insulina en pacientes en estado crítico demostró una amplia variabilidad en las recomendaciones de dosis y el control de glucosa variable (354). Esta falta de consenso sobre la administración de dosis óptima de insulina intravenosa puede reflejar variabilidad en los factores de los pacientes (gravedad de la enfermedad, marco quirúrgico en comparación con marco médico) o estructuras de prácticas (por ej., los enfoques de alimentación o glucosa intravenosa) en los ambientes en que estos protocolos se desarrollaron y se probaron. De manera alternativa, algunos protocolos pueden ser más eficaces que otros, conclusión que fue respaldada por la amplia variabilidad en las tasas de hipoglucemia registradas con los protocolos (128, 326–333). Por consiguiente, el uso de protocolos de insulina establecidos es importante no solo para la asistencia clínica sino también para la realización de ensayos clínicos para evitar hipoglucemia, efectos adversos y finalización anticipada de los ensayos antes de que se determine la señal de eficacia, si es que existe. Varios estudios han sugerido que los algoritmos informáticos resultaron en un control glucémico más ceñido con una reducción del riesgo de hipoglucemia (355, 356). Se requieren estudios complementarios de protocolos validados, seguros y eficaces para el control de las concentraciones de glucemia y variabilidad en la población con sepsis grave.

## R. Tratamiento de reemplazo renal

1. Sugerimos que los tratamientos de reemplazo renal continuo y la hemodiálisis intermitente sean equivalentes en pacientes con sepsis grave e insuficiencia renal aguda porque pueden

lograr tasas similares de supervivencia a corto plazo (grado 2B).

2. Sugerimos el uso de tratamientos continuos para facilitar el manejo de equilibrio con fluidos en pacientes septicémicos hemodinámicamente inestables (grado 2D).

**Fundamentos.** Aunque varios estudios no aleatorizados han registrado una tendencia poco significativa hacia una mejora en la supervivencia con la utilización de métodos continuos (357–364), dos metanálisis (365, 366) registraron la ausencia de diferencias significativas en la mortalidad de hospital entre pacientes que reciben tratamientos de reemplazo renal continuos e intermitentes. Esta ausencia de beneficios aparentes de una modalidad sobre la otra persiste aun cuando el análisis está restringido solo a estudios de RCT (366). Hasta la fecha, se han publicado cinco RCT prospectivos (367–371); cuatro no encontraron diferencias significativas en la mortalidad (368–371), mientras que uno descubrió una mortalidad significativamente más alta en el grupo de tratamiento continuo (367), pero la aleatorización desequilibrada ha llevado a una gravedad inicial más alta de enfermedad en este grupo. Cuando un modelo multivariable se utilizó para el ajuste de la gravedad de las enfermedades, aparentemente no se produjo una diferencia en la mortalidad entre los grupos (367). La mayoría de los estudios que comparan modos de reemplazo renal en los enfermos en estado crítico han incluido un pequeño número de pacientes y algunas insuficiencias importantes (por ej., la insuficiencia de aleatorización, las modificaciones del protocolo terapéutico durante el período del estudio, la combinación de diferentes tipos de tratamientos de reemplazo renal continuos y un pequeño número de grupos heterogéneos de pacientes inscritos). El RCT más reciente y el más extenso (371) inscribió a 360 pacientes y no encontró una diferencia significativa en la supervivencia entre los grupos continuos e intermitentes. Además, no existe evidencia que respalde el uso de tratamientos continuos en sepsis independientemente de las necesidades de reemplazo renal.

No existe evidencia que respalde una mejor tolerancia con tratamientos continuos en cuanto a la tolerancia hemodinámica de cada método. Dos estudios prospectivos (369, 372) han registrado una mejor tolerancia hemodinámica con el tratamiento continuo, sin mejoras en la perfusión regional (372) y sin beneficios en la supervivencia (369). Otros cuatro estudios prospectivos no observaron diferencias significativas en la presión arterial media ni un descenso en la presión sistólica entre los dos métodos (368, 370, 371, 373). Dos estudios revelaron una mejora significativa en la consecución del objetivo con métodos continuos (367, 369) en cuanto al manejo de equilibrio de fluidos. En resumen, la evidencia no es suficiente como para extraer conclusiones importantes en relación con el modo del tratamiento de reemplazo para la insuficiencia renal aguda en pacientes septicémicos.

El efecto de la dosis del tratamiento renal continuo sobre los resultados en pacientes con insuficiencia renal aguda ha demostrado resultados mixtos (374, 375). Ninguno de estos ensayos se llevó a cabo específicamente en pacientes con sepsis. Aunque la evidencia sugiere que las dosis más altas de reemplazo renal pueden asociarse con una mejora en los resultados, es posible que estos resultados no puedan generalizarse. Dos ensayos multicéntricos aleatorizados extensos que compararon la dosis del reemplazo renal (Acute Renal Failure Trial Network en EE. UU. y RENAL Renal Replacement Therapy Study en Australia y Nueva Zelanda) no lograron demostrar beneficios de las dosis más

agresivas de reemplazo renal. (376, 377). Una dosis típica para el tratamiento de reemplazo renal sería de 20 a 25 ml/kg/h de generación de efluentes.

## S. Tratamiento con bicarbonato

1. Recomendamos evitar el uso del tratamiento con bicarbonato de sodio con el fin de mejorar la hemodinámica o de reducir los requisitos de vasopresores en pacientes con lactiemia inducida por hipoperfusión con  $\text{pH} \geq 7,15$  (grado 2B).

**Fundamentos.** Aunque el tratamiento con bicarbonato puede ser útil para limitar el volumen corriente en ARDS en algunas situaciones de hipercapnia permisiva (véase la sección Ventilación mecánica de ARDS), no existe evidencia que respalde el uso de tratamiento con bicarbonato en el tratamiento de lactiemia inducida por hipoperfusión asociada con sepsis. Dos RCT ciegos, con grupos cruzados, que compararon soluciones equimolares y bicarbonato en pacientes con lactiemia no lograron demostrar alguna diferencia en las variables hemodinámicas o los requisitos de vasopresores (378, 379). La cantidad de pacientes con  $< 7,15$  pH en estos estudios fue pequeña. La administración de bicarbonato se ha asociado con el sodio y la hipervolemia, un aumento en el lactato y  $\text{Pco}_2$  y una disminución en el calcio ionizado y sérico, pero la importancia de estas variables en los resultados aún se desconoce. También se desconoce el efecto de la administración de bicarbonato sobre la hemodinámica y los requisitos de vasopresores con un pH más bajo, así como el efecto sobre los resultados clínicos con cualquier pH. Ningún estudio ha examinado el efecto de la administración de bicarbonato sobre los resultados.

## T. Prevención de trombosis venosa profunda

1. Recomendamos que los pacientes con sepsis grave reciban tratamientos de prevención con fármacos para la tromboembolia venosa (VTE) (grado 1B). Recomendamos que esto se logre con la administración diaria de heparina subcutánea de bajo peso molecular (LMWH) (grado 1B en comparación con heparina no fraccionada [UFH] dos veces al día y grado 2C en comparación con UFH administrada tres veces al día). Si la depuración de creatinina es  $< 30\text{ml/min}$ , recomendamos el uso de dalteparina (grado 1A) o alguna otra forma de LMWH que posea un grado bajo de metabolismo renal (grado 2C) o UFH (grado 1A).
2. Sugerimos que los pacientes con sepsis grave sean tratados con una combinación de tratamiento farmacológico y con dispositivos de compresión neumática intermitente (grado 2C).
3. Recomendamos que los pacientes septicémicos con una contraindicación al uso de heparina (por ej., trombocitopenia, coagulopatía grave, hemorragia activa o hemorragia intracerebral reciente) no reciban tratamientos de prevención con fármacos (grado 1B). En cambio, sugerimos que reciban tratamiento de prevención mecánico, como medias de compresión graduada o dispositivos de compresión intermitente (grado 2C), a menos que estén contraindicados. Cuando el riesgo disminuya, sugerimos comenzar el tratamiento de prevención con fármacos (grado 2C).

**Fundamentos.** Los pacientes de UCI tienen riesgos de trombosis venosa profunda (DVT) (380). Es lógico que los pacientes con sepsis grave tuvieran un riesgo similar o más alto que la población de UCI general. Las consecuencias de VTE en el

marco de sepsis (aumento en el riesgo de embolia pulmonar potencialmente mortal en un paciente con deterioro hemodinámico) son graves. Por consiguiente, la prevención de VTE es sumamente conveniente, en particular si puede realizarse de manera segura y eficaz.

La prevención resulta eficaz en términos generales. En particular, nueve RCT controlados con placebo de prevención de VTE han sido realizados en poblaciones generales de pacientes enfermos graves (381–389). Estos ensayos demostraron una reducción en DVT o embolia pulmonar, un beneficio que también está respaldado por los meta-análisis (390, 391). Por ende, la evidencia respalda con firmeza el valor de la prevención de VTE (grado 1A). La prevalencia de infección/sepsis fue del 17% en aquellos estudios en los que esto pudo verificarse. Un estudio investigó solo a los pacientes de UCI y el 52% de estos inscritos presentaban infección/sepsis. La necesidad de extrapolar de los pacientes generales enfermos graves a los pacientes en estado crítico en el caso de pacientes septicémicos baja de categoría de la evidencia. Que el efecto sea pronunciado y que los datos sean sólidos son factores que, en cierta medida, mitigan la extrapolación, lo que lleva a una determinación de grado B. Debido a que el riesgo del paciente de administración es leve, la gravedad de la no administración puede ser importante y el coste es bajo, la solidez de la recomendación es sólida (1).

Decidir cómo aplicar la prevención es sin duda más difícil. Canadian Critical Care Trials Group comparó UFH (5 000 UI dos veces al día) con LMWH (dalteparina, 5 000 UI una vez al día y una segunda inyección de placebo para asegurar la equivalencia de grupos paralelos) (392). No se encontró una diferencia estadísticamente significativa en las DVT asintomáticas entre los dos grupos (razón de riesgos 0,92; CI del 95%; 0,68–1,23;  $p = 0,57$ ), pero la proporción de pacientes diagnosticados con embolia pulmonar por tomografía computarizada, gammagrafía de perfusión con ventilación de alta probabilidad o autopsia, fue significativamente más pequeña en el grupo de LMWH (razón de riesgos, 0,51; CI del 95%; 0,30–0,88;  $p = 0,01$ ). El estudio no tuvo en cuenta el uso de otras formas de LMWH. Estos datos sugieren que LMWH (dalteparina) es el tratamiento de elección con respecto a UFH administrada dos veces al día en pacientes en estado crítico. Además, ya que el estudio incluyó pacientes septicémicos, la evidencia que respalda el uso de dalteparina sobre UFH dos veces al día en pacientes en estado crítico, posiblemente septicémicos, es sólida. Del mismo modo, un meta-análisis de pacientes médicos generales en estado crítico, en comparación con UFH dos veces al día y tres veces al día, demostró que el último tratamiento fue más efectivo en la prevención de VTE, pero la administración de dosis dos veces al día produjo menos hemorragias (393). Tanto los pacientes en estado crítico como los septicémicos fueron incluidos en estos análisis, pero la cantidad es incierta. Sin embargo, la calidad de la evidencia respalda el uso tres veces al día, a diferencia de dos veces al día; la administración de dosis de UFH en la prevención de VTE en pacientes médicos enfermos graves es alta (A). No obstante, la comparación en sepsis de LMWH con UFH dos veces al día, o UFH dos veces al día con UFH tres veces al día, requiere extrapolación, lo que degrada la categoría de los datos. No existen datos sobre la comparación directa de LMWH con UFH administrada tres veces al día, ni existen estudios que comparen directamente la administración de dosis de UFH dos o tres veces al día en pacientes septicémicos o en estado crítico. Por consiguiente, no es posible determinar si LMWH es superior a UFH tres veces al día o



si la administración de dosis de tres veces al día es superior a la administración dos veces al día en sepsis. Esto degrada la categoría de la calidad de la evidencia y, por ende, de la recomendación.

Douketis et al (394) llevó a cabo un estudio de 120 pacientes en estado crítico con lesión renal aguda (depuración de creatinina < 30ml/min) que recibieron prevención de VTE con dalteparina 5 000 UI diaria durante un período comprendido entre 4 y 14 días y que tenían al menos una concentración mínima de anti-factor Xa medida. Ninguno de los pacientes presentaba bioacumulación (concentración mínima de anti-factor Xa menor a 0,06 UI/ml). La incidencia de hemorragia mayor fue un poco más alta que en los ensayos de otros agentes, pero la mayoría de los otros estudios no incluyeron pacientes en estado crítico, para los que el riesgo de hemorragia es más alto. Además, la hemorragia no correspondía con concentraciones mínimas detectables (394). Por consiguiente, recomendamos que la dalteparina sea administrada a los pacientes en estado crítico con insuficiencia renal aguda (A). Los datos sobre otros LMWH son escasos. En consecuencia, estas formas deben evitarse o, si se utilizan, los niveles de anti-factor Xa deben supervisarse (grado 2C). UFH no se depura renalmente y es segura (grado 1A).

Los métodos mecánicos (dispositivos de compresión intermitente y medias de compresión graduada) se recomiendan cuando la anticoagulación está contraindicada (395–397). Un meta-análisis de 11 estudios, incluidos seis RCT, publicado en la Cochrane Library concluyó que la combinación de prevención farmacológica y mecánica fue superior en cualquier modalidad solo en la prevención de DVT y fue mejor que la compresión sola en la prevención de la embolia pulmonar (398). Este análisis no se centró en la sepsis ni en pacientes en estado crítico, pero incluyó estudios de prevención después de cirugías ortopédicas, pélvicas y cardíacas. Además, el tipo de prevención farmacológica varió, lo que incluyó UFH, LMWH, aspirina y warfarina. Sin embargo, el riesgo mínimo asociado con los dispositivos de compresión nos llevan a recomendar el tratamiento de combinación en la mayoría de los casos. En pacientes de muy alto riesgo, se prefiere LMWH antes que UFH (392, 399–401). Los pacientes que reciben heparina deben estar sujetos al control del desarrollo de trombocitopenia inducida por heparina. Estas recomendaciones se corresponden con aquellas desarrolladas por American College of Chest Physicians (402).

## U. Prevención de úlcera gastroduodenal aguda

1. Recomendamos que la prevención de úlcera gastroduodenal aguda que utiliza bloqueante H<sub>2</sub> o inhibidor de la bomba de protones se administre a los pacientes con sepsis grave/choque septicémico que tienen factores de riesgo de hemorragia (grado 1B).
2. Cuando se utiliza la prevención de úlcera gastroduodenal aguda, sugerimos el uso de inhibidores de la bomba de protones en lugar de antagonistas del receptor H<sub>2</sub> (H2RA) (grado 2C).
3. Sugerimos que los pacientes sin factores de riesgo no reciban tratamientos de prevención (grado 2B).

**Fundamentos.** Aunque ningún estudio ha sido realizado específicamente en pacientes con sepsis grave, los ensayos que confirman los beneficios de prevención de úlcera gastroduodenal aguda en la reducción de hemorragia gastrointestinal (GI) superior en poblaciones de UCI generales incluyeron del 20% al 25% de pacientes con sepsis (403–406). Este beneficio

debería poder aplicarse a los pacientes con sepsis grave y choque septicémico. Además, los factores de riesgo de hemorragia GI (por ej, coagulopatía, ventilación mecánica durante al menos 48 h y posible hipotensión) están presentes con frecuencia en los pacientes con sepsis grave y choque septicémico (407, 408). Es poco probable que los pacientes sin estos factores de riesgo (0,2%; CI del 95%; 0,02–0,5) tengan hemorragias clínicamente importantes (407).

Tanto los meta-análisis anteriores como los actuales demuestran una reducción inducida por la prevención en la hemorragia GI clínicamente significativa, la que consideramos significativa aun en la ausencia del beneficio de mortalidad comprobado (409–411). El beneficio de prevención de hemorragia GI superior debe sopesarse con el efecto posible (no comprobado) de aumento de pH en el estómago sobre una incidencia mayor de VAP y una infección *C. difficile* (409, 412, 413). Véanse **Supplemental Digital Content 7 y 8** (Contenido digital complementario 7 y 8), en [<http://links.lww.com/CCM/A615> En una hipótesis exploratoria, consideramos (tal como lo hicieron los autores del meta-análisis) (411) la posibilidad de un beneficio menor y un daño mayor en la prevención entre los pacientes que reciben nutrición enteral, pero decidimos proporcionar una recomendación a pesar de degradar la calidad de la evidencia. El equilibrio de beneficios y riesgos puede entonces depender de las características individuales del paciente así como también de la epidemiología local de VAP y las infecciones *C. difficile*. Los fundamentos para considerar solo la supresión de producción de ácido (y no sucralfato) se basan en el estudio de 1 200 pacientes realizado por Cook et al, donde se comparan los bloqueantes H<sub>2</sub> y el sucralfato (414). Meta-análisis más recientes proporcionan evidencia de baja calidad que sugiere una protección de hemorragia GI más eficaz con el uso de inhibidores de la bomba de protones que con H2RA (415–417). Los pacientes deben ser periódicamente evaluados en cuanto a la necesidad continua de prevención.

## V. Nutrición

1. Sugerimos la administración de alimentos orales o enterales (si es necesaria), según se tolere, en lugar de ayunas completas o la administración solo de glucosa intravenosa dentro de las primeras 48 horas después del diagnóstico de sepsis grave/choque septicémico (grado 2C).
2. Sugerimos evitar la alimentación calórica completa obligatoria en la primera semana; en su lugar, sugerimos la alimentación de dosis baja (por ej., hasta 500 Kcal por día), avanzando según se tolere (grado 2B).
3. Sugerimos la utilización de glucosa intravenosa y de nutrición enteral en lugar de la nutrición parenteral total (TPN) sola o la nutrición parenteral en combinación con alimentación enteral durante los primeros 7 días después del diagnóstico de sepsis grave/choque septicémico (grado 2B).
4. Sugerimos utilizar la nutrición sin suplementos inmunomoduladores en pacientes con sepsis grave (grado 2C).

**Fundamentos.** La nutrición enteral temprana posee ventajas teóricas en la integridad de la mucosa intestinal y la prevención de translocación bacteriana y disfunción orgánica, pero algo también importante es el riesgo de isquemia, principalmente en pacientes hemodinámicamente inestables.

Lamentablemente, ningún ensayo clínico ha abordado específicamente la alimentación temprana en pacientes septicémicos.

Los estudios sobre diferentes subpoblaciones de pacientes en estado crítico, principalmente pacientes quirúrgicos, no son consistentes, con una gran variabilidad en los grupos de intervención y de control; todos tienen calidad metodológica baja (418–427) y ninguno fue evaluado de manera individual en relación con la mortalidad, con tasas de mortalidad bajas (418–420, 423, 426). Los autores de meta-análisis previamente publicados sobre estrategias de nutrición óptimas para el paciente en estado crítico registraron que los estudios que incluían tenían una heterogeneidad alta y una calidad baja (418–430). Aunque no se observó un efecto consistente sobre la mortalidad, existe evidencia de beneficios a raíz de algunas alimentaciones enterales tempranas sobre los resultados secundarios, tales como una reducción en la incidencia de complicaciones infecciosas (418, 422, 426, 427–430), una reducción en la duración de la ventilación mecánica (421, 427), además ingresos de corta duración en la UCI (421, 427) y en el hospital (428). No se demostró evidencia de daño en ninguno de estos estudios. Por consiguiente, no existe suficiente evidencia para publicar una recomendación sólida, pero la sugerencia del beneficio y la ausencia de daños respaldan la sugerencia de que se justifican algunos tipos de alimentación enteral.

Los estudios que comparan la alimentación enteral temprana calórica completa para establecer objetivos inferiores en el enfermo en estado crítico han producido resultados inconclusos. En cuatro estudios, no se observó ningún efecto sobre la mortalidad (431–434); uno registró una menor cantidad de complicaciones infecciosas (431) y los demás revelaron un aumento en diarrea y residuos gástricos (433, 434) y un aumento en la incidencia de complicaciones infecciosas con la alimentación calórica completa (432). En otro estudio, la mortalidad fue más importante con una alimentación mayor, pero las diferencias en las estrategias de alimentación fueron modestas y el tamaño de la muestra fue pequeño (435). Por consiguiente, la evidencia no es suficiente para respaldar el objetivo temprano de ingesta calórica completa y, sin duda, existe alguna posibilidad de daños. La subalimentación (60%–70% del objetivo) o la alimentación trófica (límite superior de 500 Kcal) es probablemente una mejor estrategia nutricional en la primera semana de sepsis grave/choque septicémico. Este límite superior de alimentación trófica es, en cierto modo, un número arbitrario, pero está basado en parte en la utilización de dos estudios de un rango de 240–480 Kcal (433, 434). Las estrategias de subalimentación/alimentación trófica no excluyeron una dieta avanzada según tolerancia en aquellos que mejoraron con rapidez.

Se ha comparado alguna forma de nutrición parenteral con las estrategias de alimentación alternativas (por ej., ayunas o nutrición enteral) en más de 50 estudios, aunque solo uno estudió exclusivamente la sepsis (436), y se han publicado ocho meta-análisis (429, 437–443). Dos de los meta-análisis resumen las comparaciones entre nutrición parenteral y ayunas o glucosa intravenosa (437, 438), y seis observan la nutrición parenteral en comparación con la enteral (429, 439–443), dos de los que intentaron explorar el efecto de la nutrición enteral temprana (441, 442). Recientemente, un estudio mucho más extenso que cualquier otro ensayo nutricional previo comparó pacientes de UCI aleatorizados para el uso temprano de nutrición parenteral para aumentar la alimentación enteral en comparación con alimentación enteral con solo la iniciación tardía de nutrición parenteral, de ser necesaria (444).

No existe evidencia directa que respalde los beneficios o daños de la nutrición parenteral en las primeras 48 horas de sepsis. En cambio, la evidencia se genera principalmente de pacientes quirúrgicos, con traumatismos y quemaduras. Ninguno de los meta-análisis reporta un beneficio en la mortalidad con nutrición parenteral, excepto uno que sugiere que la nutrición parenteral puede ser mejor que la introducción tardía de nutrición enteral (442). Varios sugirieron que la nutrición parenteral tenía mayores complicaciones infecciosas en comparación con el ayuno y la glucosa intravenosa y con la nutrición enteral (429, 431, 438, 439, 442). La alimentación enteral se asoció con una tasa más alta de complicaciones enterales (por ej., diarrea) que la nutrición parenteral (438). El uso de nutrición parenteral para complementar la alimentación enteral también fue analizado por Dhaliwal et al (440), que tampoco halló beneficio alguno. El ensayo realizado por Casaer et al (444) reveló que la iniciación temprana de nutrición parenteral llevó a ingresos más prolongados en el hospital y la UCI, duraciones más largas de soporte artificial e incidencia más alta de infección adquirida en la UCI. Una quinta parte de los pacientes tuvo sepsis y no existe evidencia de heterogeneidad en los efectos del tratamiento a lo largo de los subgrupos, incluidos los sujetos con sepsis. Por consiguiente, ningún estudio sugiere la superioridad de TPN sobre la nutrición enteral sola en las primeras 24 horas. De hecho, existe una sugerencia de que la nutrición enteral puede ser superior a la TPN en comparación con las complicaciones infecciosas y el posible requisito de cuidados intensivos y soporte artificial.

La función del sistema inmunitario puede modificarse a través de alteraciones en el suministro de ciertos nutrientes, tales como arginina, glutamina o ácidos grasos omega-3. Varios estudios han evaluado si el uso de estos agentes como suplementos nutricionales puede afectar al desarrollo de una enfermedad crítica, pero muy pocos abordaron específicamente su uso temprano en la sepsis. Cuatro meta-análisis evaluaron la nutrición que aumenta la inmunidad y no hallaron diferencias en la mortalidad, ni en pacientes quirúrgicos ni en pacientes médicos (445–448). Sin embargo, analizaron todos los estudios juntos, sin importar el inmunocomponente utilizado, que podría haber comprometido las conclusiones. Otros estudios individuales analizaron dietas con una combinación de arginina, glutamina, antioxidantes u omega-3 con resultados negativos (449, 450), incluido un pequeño estudio en pacientes septicémicos que registraron un aumento poco significativo de la mortalidad en UCI (451, 452).

#### **Arginina.**

La disponibilidad de arginina es reducida en la sepsis, lo que puede llevar a reducir la síntesis de óxido de nitrógeno, pérdida de regulación de la microcirculación y aumento en la producción de superóxido y peroxinitrito. Sin embargo, la administración de arginina puede llevar a una vasodilatación e hipotensión indeseadas (452, 453). Los ensayos con seres humanos sobre la administración de L-arginina han sido en general pequeños y registraron efectos variables sobre la mortalidad (454–457). El único estudio en pacientes septicémicos demostró una mejora en la supervivencia, pero tuvo limitaciones en cuanto al diseño del estudio (455). Otros estudios no sugirieron beneficio alguno (449, 454, 455) ni posibles daños (455) en el subgrupo de pacientes septicémicos. Algunos autores observaron mejoras en los resultados secundarios en los pacientes septicémicos, tales como reducciones en las complicaciones infecciosas (454, 455) y

en la duración del ingreso en el hospital (454), pero la relevancia de estos hallazgos ante los posibles daños es poco clara.

### **Glutamina.**

Los niveles de glutamina también se reducen durante las enfermedades críticas. La administración exógena puede mejorar la atrofia y la permeabilidad de la mucosa intestinal, posiblemente dando lugar a una reducción en la translocación bacteriana. Otros posibles beneficios mejoran la función de los inmunocitos, una disminución en la producción de citocinas proinflamatorias, y niveles más altos de glutatión y capacidad antioxidante (452, 453). Sin embargo, la importancia clínica de estas observaciones no se ha establecido con claridad.

Aunque un meta-análisis previo demostró una reducción en la mortalidad (428), otros cuatro meta-análisis no lo hicieron (458–462). Otros estudios pequeños que no se incluyeron en esos meta-análisis ofrecieron resultados similares (463, 464). Tres estudios recientes bien diseñados tampoco lograron demostrar un beneficio en la mortalidad en los análisis primarios (227, 465, 466), pero esta vez tampoco se centraron de manera específica en los pacientes septicémicos. Dos pequeños estudios sobre pacientes septicémicos no demostraron beneficio alguno en las tasas de mortalidad (467, 468), pero sí una reducción significativa en las complicaciones infecciosas (467) y una recuperación más rápida de la disfunción orgánica (468). Algunos estudios individuales y meta-análisis previos revelaron resultados secundarios positivos, tales como reducción en la morbilidad infecciosa (461, 462, 465) y disfunción orgánica (462). Los efectos beneficiosos se encontraron principalmente en los ensayos que utilizaban glutamina parenteral en lugar de enteral. No obstante, estudios recientes y de buena extensión no pudieron demostrar una reducción en las complicaciones infecciosas (227) or organ dysfunction (465, 466), aun con glutamina parenteral. Un ensayo en curso (REDOXS) de 1 200 pacientes evaluará tanto la glutamina enteral como la parenteral y la administración antioxidante en pacientes en estado crítico mecánicamente ventilados (469). Aunque no se pudo demostrar un claro beneficio en los ensayos clínicos con suplementos de glutamina, tampoco hay indicios de perjuicios.

Los ácidos grasos omega-3, el ácido eicosapentaenoico (EPA) y el ácido gamma-linolénico (GLA) son precursores eicosanoides. Las prostaglandinas, los leucotrienos y los tromboxanos producidos por EPA/GLA son menos potentes que sus equivalentes derivados de ácido araquídico, lo que reduce el impacto proinflamatorio sobre la respuesta inmunitaria (452, 453). Tres estudios previos se resumieron en un meta-análisis que registró una reducción significativa en la mortalidad, un aumento en la cantidad de días sin respirador y una reducción en el riesgo de nuevas disfunciones orgánicas (470). Sin embargo, solo un estudio se realizó en pacientes septicémicos (471), ninguno fue evaluado de manera individual en relación con la mortalidad (472, 473) y los tres utilizaron una dieta con alto contenido lipídico omega-6 en el grupo de control, que no se corresponde con las normas de atención de los enfermos en estado crítico. Los autores que primero observaron una reducción en la mortalidad en sepsis (471) llevaron a cabo un estudio multicéntrico de seguimiento y nuevamente encontraron una mejora en los resultados no relacionados con la mortalidad, aunque cabe destacar que con ningún efecto demostrable sobre la mortalidad (474). Otros estudios que utilizaron aceite de pescado enteral (475–477) o parenteral (478–480) no lograron confirmar estos descubrimientos en enfermedades críticas generales o lesión pulmonar

aguda. Por ende, ninguno de los hallazgos extensos o reproducibles sugieren un claro beneficio en el uso de suplementos nutricionales inmunomoduladores en sepsis, aunque los ensayos más extensos están en curso.

### **W. Definición de los objetivos de atención**

1. Recomendamos que los objetivos de atención y pronóstico se analicen con los pacientes y familiares (grado 1B).
2. Recomendamos que los objetivos de atención se incorporen en el tratamiento y en el programa de atención para fase terminal, utilizando los principios de cuidados paliativos cuando sea apropiado (grado 1B).
3. Sugerimos que los objetivos de atención del paciente se aborden tan pronto como sea posible, a más tardar dentro de las 72 horas a partir del ingreso en la UCI (grado 2C).

**Fundamentos.** La mayoría de los pacientes de UCI reciben apoyo completo con tratamientos agresivos y de soporte vital. Muchos pacientes con insuficiencias multiorgánicas o lesiones neurológicas graves no sobrevivirán o tendrán una calidad de vida deficiente. Las decisiones de proporcionar tratamientos de soporte vital menos agresivos o de suspender tratamientos de soporte vital en estos pacientes puede ser para lograr el mayor beneficio del paciente y en función de lo que decidan los pacientes y sus familiares (481). Los médicos realizan diferentes prácticas de terminación de vida según su región de práctica, cultura y religión (482). Aunque los resultados del tratamiento de cuidados intensivos en pacientes en estado crítico pueden ser difíciles de pronosticar con precisión, la determinación de objetivos realistas de tratamiento es importante para la promoción del cuidado enfocado en el paciente en la UCI (483). Los modelos para estructurar las iniciativas que mejoren el cuidado en la UCI enfatizan la importancia de la incorporación de objetivos de cuidado junto con el pronóstico en los planes de tratamiento (484). Además, la discusión del pronóstico sobre el logro de los objetivos de cuidado y el nivel de certeza del pronóstico se ha identificado como un componente importante de la toma de decisiones sustitutas en la UCI (485, 486). Sin embargo, las variaciones existen en el uso de planes de cuidado avanzado e integración de cuidado paliativo y de terminación de vida en la UCI, lo que puede llevar a conflictos que pueden poner en riesgo la calidad general de vida (487, 488). Las reuniones sobre el uso de cuidado familiar proactivo para identificar las directivas avanzadas y los objetivos de tratamiento dentro de las 72 horas desde el ingreso en la UCI promueven la comunicación y la comprensión entre la familia del paciente y el equipo de cuidados; mejora la satisfacción familiar; disminuye el estrés, la ansiedad y la depresión en los familiares que sobreviven; facilita la toma de decisión de terminación de vida; y acorta la duración de la hospitalización para los pacientes que mueren en la UCI (489–494). Las guías de práctica clínica para el apoyo del paciente de UCI y la familia promueven: reuniones de cuidado tempranas y repetidas para reducir el estrés de la familia y mejorar la constancia en la comunicación; visitas abiertas y flexibles; presencia de la familia durante las visitas clínicas y la reanimación; y la atención al apoyo cultural y espiritual (495). Además, la integración de una planificación de cuidado avanzado y cuidado paliativo enfocada en el manejo del dolor, el control de los síntomas y el apoyo familiar ha demostrado mejorar el manejo de los síntomas y la comodidad del paciente, así como también la comunicación familiar (484, 490, 496).

## CONSIDERACIONES PEDIÁTRICAS EN SEPSIS GRAVE (TABLA 9)

Mientras que la sepsis en niños es una causa mayor de muerte en los países industrializados con UCI sumamente modernas, la mortalidad general por sepsis grave es mucho más baja que en adultos, con una estimación que oscila entre el 2% y el 10% (497–499). La tasa de mortalidad en hospital para la sepsis grave es del 2% en niños previamente sanos y del 8% en niños enfermos crónicos en los Estados Unidos (497). Las definiciones de sepsis, sepsis grave, choque septicémico y síndromes de disfunción/insuficiencia multiorgánica son similares a las definiciones de adultos pero dependen de la frecuencia cardíaca, la frecuencia

respiratoria y los valores umbrales de la cifra de leucocitos específicos según la edad (500, 501). Este documento proporciona recomendaciones solo para recién nacidos a término y niños en un marco industrializado rico en recursos con acceso completo a las UCI de ventilación mecánica.

### A. Reanimación inicial

1. Sugerimos comenzar con oxígeno administrado a través de una mascarilla o, de ser necesario y estar disponible, una cánula nasal de flujo elevado de oxígeno o presión de las vías respiratorias positiva continua nasofaríngea (CPAP) para la dificultad respiratoria y la hipoxemia.

## TABLA 9 RECOMENDACIONES: CONSIDERACIONES PEDIÁTRICAS ESPECIALES

### A. Reanimación inicial

1. En caso de dificultad respiratoria e hipoxemia, comience con una mascarilla o, de ser necesario y estar disponible, una cánula nasal de flujo elevado de oxígeno o presión de las vías respiratorias positiva continua nasofaríngea (NP CPAP). Para mejoras en la circulación, el acceso intravenoso periférico o el acceso intraóseo pueden utilizarse para la reanimación con fluidos y la perfusión de inotrópicos cuando una vía central no se encuentra disponible. Si se requiere la ventilación mecánica, entonces la inestabilidad cardiovascular durante la intubación es menos probable después de la reanimación cardiovascular apropiada (grado 2C).
2. Los criterios de valoración terapéuticos iniciales de reanimación de choque septicémico sean el llenado capilar de  $\leq 2$  s, presión arterial normal para la edad, frecuencias normales sin diferencial entre frecuencias periféricas y centrales, extremidades tibias, gasto urinario  $1 \text{ mL kg}^{-1} \text{ hr}^{-1}$ , y estado mental normal. A partir de ahí, se deben buscar como objetivos la saturación  $\text{Scvo}_2$  mayor o igual al 70% y un índice cardíaco entre 3,3 y  $6,0 \geq \text{L/min/m}^2$  (grado 2C).
3. Siga las guías del American College of Critical Care Medicine–Pediatric Advanced Life Support para el manejo de choque septicémico (grado 1C).
4. La evaluación y la reversión de neumotórax, taponamiento cardíaco o urgencias endocrinas en pacientes con choque resistente al tratamiento (grado 1C).

### B. Antibióticos y control de fuente

1. Los antibióticos endocrinos se administren dentro de la primera hora de la identificación de sepsis grave. Los hemocultivos deben obtenerse antes de la administración de antibióticos cuando sea posible, pero esto no debe retrasar la administración de antibióticos. La elección del fármaco empírico debe cambiarse según lo dicten las ecologías epidémicas y endémicas (por ej., H1N1, MRSA, malaria resistente a cloroquina, neumococos resistentes a penicilina, ingreso reciente en la UCI o neutropenia) (grado 1D).
2. El uso de clindamicina y tratamientos con antitoxinas para los síndromes de choque tóxico con hipotensión resistente (grado 2D).
3. Un control temprano y agresivo de la fuente de infección (grado 1D).
4. La colitis *Clostridium difficile* debe tratarse con antibióticos enterales si son tolerados. Se prefiere vancomicina oral para la enfermedad grave (grado 1A).

### C. Reanimación con fluidos

1. En el mundo industrializado con acceso a inótrópicos y ventilación mecánica, la reanimación inicial del choque hipovolémico comienza con la perfusión de cristaloides isotónicos o albúmina, con bolos de hasta 20 ml/kg para los cristaloides (o el equivalente de albúmina) durante 5 a 10 minutos, con dosis ajustadas para revertir la hipotensión, aumento del gasto urinario y alcance del llenado capilar normal, las frecuencias periféricas y el nivel de conciencia sin inducir hepatomegalia o estertores. Si existen hepatomegalia o los estertores, se debe implementar el tratamiento complementario de inótrópicos, en lugar de la reanimación con fluidos. En niños con anemia hemolítica grave (malaria grave o drepanocitosis) que no son hipotensos, la transfusión de sangre se considera superior al bolo de cristaloides o albúmina (grado 2C).

### D. Inotrópicos/vasopresores/vasodilatadores

1. Comenzar el tratamiento complementario de inotrópicos periféricos hasta que el acceso venoso central pueda lograrse en niños que no responden a la reanimación con fluidos (grado 2C).
2. A los pacientes con gasto cardíaco bajo y estados elevados de resistencia vascular sistémica con presión arterial normal se les debe administrar tratamientos con vasodilatadores además de los inotrópicos (grado 2C).

### E. Oxigenación de la membrana extracorpórea

1. Sugerimos considerar ECMO para choque septicémico pediátrico resistente e insuficiencia respiratoria (grado 2C).

### F. Corticosteroides

1. Sugerimos tratamiento oportuno con hidrocortisona en niños con resistencia a los fluidos, choque resistente a catecolamina e insuficiencia suprarrenal absoluta (clásica) presunta o comprobada (grado 1A).

(Continuación)

**TABLA 9 (CONTINUACIÓN) RECOMENDACIONES: CONSIDERACIONES PEDIÁTRICAS ESPECIALES****G. Proteína C y concentrado de proteína activada**

Las recomendaciones ya no están disponibles.

**H. Hemoderivados y tratamientos con plasma**

1. Objetivos de hemoglobina en niños similares a los de los adultos. Durante la reanimación de choque mínimo por saturación de oxígeno de la vena cava superior (<70 %), se buscan como objetivo niveles de hemoglobina de 10g/dl. Después de la estabilización y la recuperación del choque y la hipoxemia, un objetivo inferior > 7,0g/dl puede considerarse razonable (grado 1B).
2. Sugerimos objetivos de transfusión de plaquetas en niños similares a los de los adultos (grado 2C).
3. Sugerimos el uso de tratamientos con plasma en niños para corregir los síndromes de púrpura trombótica, incluidos la coagulación intravascular diseminada progresiva, microangiopatía trombótica secundaria y púrpura trombocitopénica trombótica (grado 2C).

**I. Ventilación mecánica**

- 1 Sugerimos proporcionar estrategias de protección pulmonar durante la ventilación mecánica (grado 2C).

**J. Sedación/analgesia/toxicidad farmacológica**

1. Recomendamos el uso de sedación con un objetivo de sedación en pacientes en estado crítico mecánicamente ventilados con sepsis (grado 1D).
2. Recomendamos la supervisión de los análisis de toxicidad farmacológica porque el metabolismo de fármacos se reduce durante la sepsis grave, lo que expone a los niños a un riesgo mayor de efectos adversos relacionados con el fármaco (grado 1C).

**K. Control glucémico**

1. Recomendamos controlar la hiperglucemia como un objetivo similar al de los adultos  $\leq 180$ mg/dL. La perfusión de glucosa debe acompañar el tratamiento con insulina en recién nacidos y niños, porque algunos niños hiperglucémicos no generan insulina, mientras que otros son resistentes a ella (grado 2C).

**L. Diuréticos y tratamiento de reemplazo renal**

1. Sugerimos el uso de diuréticos para revertir la hipovolemia cuando el choque se ha resuelto y, de ser insatisfactorio, hemofiltración venovenosa continua (CVVH) o diálisis intermitente para prevenir una hipovolemia de peso corporal total mayor a 10 % (grado 2C).

**M. Prevención de trombosis venosa profunda (DVT)**

No proporcionamos recomendaciones clasificadas sobre el uso de prevención de DVT en niños prepúberes con sepsis grave.

**N. Prevención de úlcera gastroduodenal aguda (SU)**

No proporcionamos recomendaciones clasificadas sobre el uso de prevención de úlcera gastroduodenal en niños prepúberes con sepsis grave.

**O. Nutrición**

1. Recomendamos utilizar la nutrición enteral en niños que puedan tolerarla y la alimentación parenteral en aquellos que no puedan (grado 2C).

El acceso intravenoso periférico o el acceso intraóseo pueden utilizarse para la reanimación con fluidos y la infusión de inotrópicos cuando una vía central no se encuentra disponible. Si se requiere la ventilación mecánica, entonces la inestabilidad cardiovascular durante la intubación es menos probable después de la reanimación cardiovascular apropiada (grado 2C).

**Fundamentos.** Debido a la capacidad residual funcional baja, los infantes jóvenes y los neonatos con sepsis grave pueden requerir intubación temprana; sin embargo, durante la intubación y la ventilación mecánica, un aumento en la presión intratorácica puede reducir el retorno venoso y llevar a un choque más grave si el paciente no ha tenido sobrecarga de volumen. En aquellos que no logran la saturación de oxígeno a pesar de la administración con mascarilla de oxígeno, se puede utilizar una cánula nasal de flujo elevado de oxígeno o una CPAP nasofaríngea para aumentar la capacidad residual funcional y para reducir el trabajo de respiración, permitiendo el establecimiento de acceso intravenoso o intraóseo para la reanimación con fluidos y para la administración periférica de inotrópicos (502, 503). Los fármacos utilizados para sedación tienen importantes

efectos secundarios en estos pacientes. Por ejemplo, el etomidato está asociado con un aumento en la mortalidad en niños con sepsis meningocócica debido al efecto de supresión suprarrenal (504, 505). Debido a que lograr el acceso central es más difícil en niños que en adultos, la dependencia sobre el acceso periférico o intraóseo puede sustituirse hasta que o a menos que el acceso central esté disponible.

2. Sugerimos que los criterios de valoración terapéuticos iniciales de reanimación de choque septicémico sean el llenado capilar de  $\leq 2$  s, presión arterial normal para la edad, frecuencias normales sin diferencial entre frecuencias periféricas y centrales, extremidades tibias, gasto urinario  $> 1$  mL/kg/hr, y estado mental normal. A partir de ahí, se deben buscar como objetivos la saturación  $ScvO_2$  mayor o igual al 70% y un índice cardíaco entre 3,3 y 6,0 L/min/m<sup>2</sup> (grado 2C).

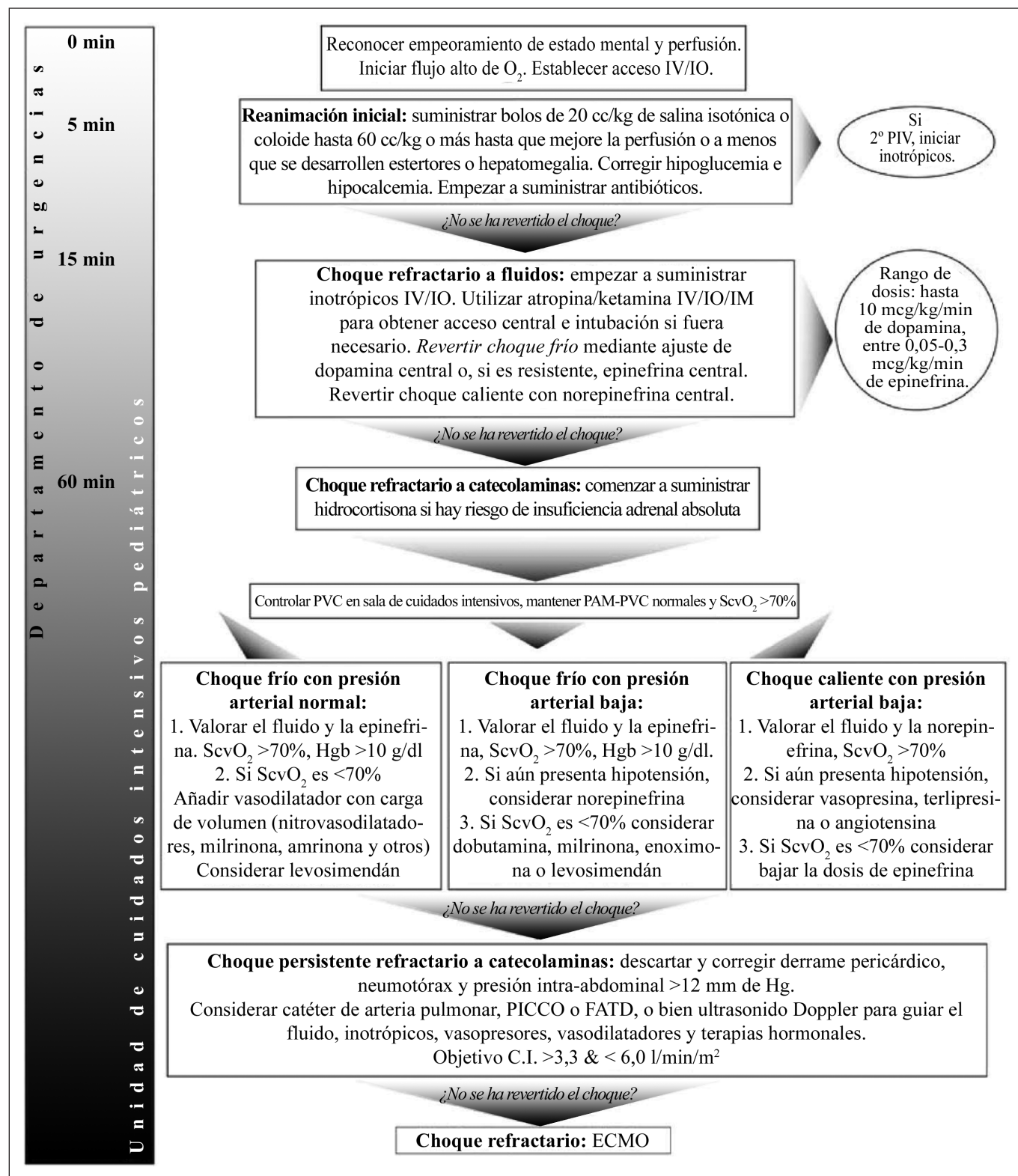
**Fundamentos.** Las guías de adultos también recomiendan depuración de lactato, pero los niños generalmente tienen niveles de lactato normales con choque septicémico. Debido a las varias modalidades utilizadas para medir  $ScvO_2$  y el índice cardíaco, la opción específica debe dejarse a criterio del médico (506–512).

3. Recomendamos seguir las guías del American College of Critical Care Medicine-Pediatric Advanced Life Support para el manejo de choque septicémico (grado 1C).

**Fundamentos.** Las guías recomendadas se resumen en la Figura 2 (510–512).

4. Recomendamos la evaluación y la reversión de neumotórax, taponamiento cardíaco o urgencias endocrinas en pacientes con choque resistente al tratamiento (grado 1C).

**Fundamentos.** Las urgencias endocrinas incluyen hipoadrenalismo e hipotiroidismo. En pacientes seleccionados, es posible



**Figura 2.** Algoritmo para la gestión paso a paso, centrada en objetivos y urgente de la asistencia hemodinámica en bebés y niños. Reproducido de Brierley J, Carcillo J, Choong K, et al: Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock: 2007, actualización de American College of Critical Care Medicine. *Crit Care Med* 2009; 37:666–688.

que también resulte necesario considerar la hipertensión intra-abdominal (513–515).

## B. Antibióticos y control de fuente

1. Recomendamos que los antibióticos endocrinos se administren dentro de la primera hora de la identificación de sepsis grave. Los hemocultivos deben obtenerse antes de la administración de antibióticos cuando sea posible, pero esto no debe retrasar la iniciación de antibióticos. La elección del fármaco empírico debe cambiarse según lo dicten las ecologías epidémicas y endémicas (por ej., H1N1, *S. aureus* resistente a meticilina, malaria resistente a cloroquina, neumococos resistentes a penicilina, ingreso reciente en la UCI o neutropenia) (grado 1D).

**Fundamentos.** El acceso vascular y la extracción de sangre resultan más difíciles en los recién nacidos y en los niños. Los antibióticos pueden administrarse por vía intramuscular u oral (de ser tolerado) hasta que esté disponible el acceso a la vía intravenosa (516–519).

2. Sugerimos el uso de clindamicina y tratamientos con anti-toxinas para los síndromes de choque tóxico con hipotensión resistente (grado 2D).

**Fundamentos.** Los niños son más propensos al choque tóxico que los adultos debido a la falta de anticuerpos circulantes contra las toxinas. Los niños con sepsis grave y eritrodermia y choque tóxico presunto deben tratarse con clindamicina para reducir la producción de toxinas. El rol de IVIG en el síndrome de choque tóxico es poco claro, pero puede considerarse en el síndrome de choque tóxico resistente (520–527).

3. Recomendamos un control temprano y agresivo de la fuente de infección (grado 1D).

**Fundamentos.** El desbridamiento y el control de fuente es vital en la sepsis grave y el choque septicémico. Las condiciones que requieren desbridamiento y drenaje incluyen neumonía necrosante, fascitis necrosante, mionecrosis gangrenosa, empiema y abscesos. Las vísceras perforadas requieren reparación y lavado peritoneal. El retraso en el uso de un antibiótico apropiado, el control de fuente inadecuado y el fracaso al intentar retirar los dispositivos infectados están asociados con un aumento en la mortalidad de manera sinérgica (528–538).

4. La colitis *C. difficile* debe tratarse con antibióticos enterales si son tolerados. Se prefiere vancomicina oral para la enfermedad grave (grado 1A).

**Fundamentos.** En adultos, metronidazol es de primera elección; no obstante, la respuesta al tratamiento con *C. difficile* puede ser mejor con vancomicina enteral. En casos muy graves donde se realiza una ileostomía o colectomía de desvío, el tratamiento parenteral debe considerarse hasta que se compruebe la mejoría clínica (539–541).

## C. Reanimación con fluidos

1. En el mundo industrializado con acceso a inótropos y ventilación mecánica, sugerimos que la reanimación inicial del choque hipovolémico comience con la perfusión de cristaloides isotónicos o albúmina, con bolos de hasta 20 ml/kg para los cristaloides (o el equivalente de albúmina) durante 5 a 10 minutos. Se debe ajustar la dosis de estos para revertir la hipotensión, aumentar el gasto urinario y alcanzar el lle-

nado capilar normal, las frecuencias periféricas y el nivel de conciencia sin inducir hepatomegalia o estertores. Si la hepatomegalia o los estertores se desarrollan, se debe implementar el tratamiento complementario de inótropos, en lugar de la reanimación con fluidos. En niños con anemia hemolítica grave (malaria grave o drepanocitosis) que no son hipotensos, la transfusión de sangre se considera superior al bolo de cristaloides o albúmina (grado 2C).

**Fundamentos.** Tres RCT compararon el uso de reanimación de coloides con cristaloides en niños con choque hipovolémico por dengue con casi 100% de supervivencia en todos los grupos de tratamiento (542–544). En el mundo industrializado, dos estudios "del antes y el después" observaron una reducción 10 veces mayor en la mortalidad cuando los niños con choque septicémico púrpura/meningocócico se trataron con bolos de fluidos, inótropos y ventilación mecánica en el servicio de urgencias comunitario (545, 546). En un ensayo aleatorizado, la mortalidad de choque septicémico se redujo (del 40% al 12%) cuando se administraron bolos de fluidos, sangre e inotrópicos para mejorar el objetivo de supervisión de  $Scvo_2$  a más del 70% (511). Un estudio sobre la mejora de la calidad logró una reducción en la mortalidad de sepsis grave (de 4,0% a 2,4%) con la administración de bolos de fluidos y antibióticos en la primera hora en un servicio de urgencias pediátrico para revertir los síntomas clínicos de choque (547).

Los niños generalmente tienen una presión arterial más baja que los adultos y se puede prevenir el descenso en la presión arterial a través de vasoconstricción y aumento en la frecuencia cardíaca. Por lo tanto, la presión arterial sola no es un criterio de valoración confiable para la evaluación de idoneidad de reanimación. No obstante, una vez que se da la hipotensión, es probable que el colapso cardiovascular ocurra pronto. Por ende, la reanimación con fluidos se recomienda tanto para los niños normotensos como hipotensos en el choque hipovolémico (542–554). Debido a que la hepatomegalia o los estertores se dan en niños con hipervolemia, estos descubrimientos pueden constituir indicios útiles de hipervolemia. En ausencia de estos signos, la deficiencia extensa de fluidos puede presentarse y la reanimación de volumen inicial puede requerir de 40 a 60 ml/kg o más; sin embargo, si estos signos sí están presentes, debe interrumpirse la administración de fluidos y deben suministrarse diuréticos. Las perfusiones de inotrópicos y ventilación mecánica generalmente se requieren para los niños con choque resistente a los fluidos.

## D. Inotrópicos/vasopresores/vasodilatadores

1. Sugerimos comenzar el tratamiento complementario de inotrópicos periféricos hasta que el acceso venoso central pueda lograrse en niños que no responden a la reanimación con fluidos (grado 2C).

**Fundamentos.** Los estudios de cohorte demuestran que la demora en el uso de tratamientos con inotrópicos está asociada con aumentos importantes en el riesgo de mortalidad (553, 554). Esta demora está generalmente relacionada con la dificultad en el logro del acceso central. En la fase de reanimación inicial, el tratamiento con inotrópicos/vasopresores puede requerirse para mantener la presión de perfusión, aun cuando la hipovolemia no se ha resuelto. Los niños con sepsis grave pueden presentar un gasto cardíaco bajo y una resistencia vascular sistémica elevada, un gasto cardíaco elevado y una resistencia vascular sistémica

baja o un gasto cardíaco bajo y un choque de resistencia vascular sistémica bajo (555). Un niño puede pasar de un estado hemodinámico a otro. El tratamiento con vasopresores o inotrópicos debe utilizarse de acuerdo con el estado hemodinámico (555). El choque resistente a dopamina puede revertirse con perfusiones de epinefrina o norepinefrina. En el caso de resistencia vascular sistémica extremadamente baja aun con el uso de norepinefrina, el uso de vasopresina y terlipresina se ha descrito en una variedad de informes de caso; no obstante, la evidencia que respalda esto en sepsis pediátrica y los datos de seguridad son escasos. De hecho, dos RCT no revelaron beneficios en el resultado con el uso de vasopresina o terlipresina en niños (556–559). Es interesante observar que mientras que los niveles de vasopresina se reducen en adultos con choque septicémico, esos niveles parece variar ampliamente en niños. Cuando se utilizan los vasopresores para la hipotensión resistente, la adición de inotrópicos generalmente se necesita para mantener un gasto cardíaco adecuado (510, 511, 555).

2. Sugerimos que a los pacientes con gasto cardíaco bajo y estados elevados de resistencia vascular sistémica con presión arterial normal se les administren tratamientos con vasodilatadores además de los inotrópicos (grado 2C).

**Fundamentos.** La elección de agente vasoactivo se determina al inicio por la exploración física; sin embargo, en el caso de niños con monitoreo invasivo y demostración de un estado de gasto cardíaco continuamente bajo con resistencia vascular sistémica elevada y presión arterial normal a pesar de la reanimación con fluidos y el tratamiento complementario con inotrópicos, el tratamiento con vasodilatadores puede revertir el choque. Los inhibidores de fosfodiesterasas (amrinona, milrinona y enoximona) y levosimendán sensibilizador de calcio pueden ser útiles ya que pueden superar la desensibilización de receptores. Otros vasodilatadores importantes incluyen nitrovasodilatadores, prostaciclina y fenoldopam. En dos RCT, pentoxifilina redujo la mortalidad causada por sepsis grave en recién nacidos (510, 560–569).

## E. Oxigenación de la membrana extracorpórea

1. Sugerimos oxigenación de la membrana extracorpórea (ECMO) en niños con choque septicémico resistente o con insuficiencia respiratoria resistente asociada con sepsis (grado 2C).

**Fundamentos.** ECMO puede utilizarse para ayudar a los niños y neonatos con choque septicémico o insuficiencia respiratoria asociada con sepsis (570, 571). La supervivencia de pacientes septicémicos asistidos con ECMO es del 73% para los recién nacidos y del 39% para niños mayores, y es la más alta en aquellos que reciben ECMO venovenosa (572). El 41% de los niños con un diagnóstico de sepsis que requiere ECMO para insuficiencia respiratoria sobreviven hasta el alta hospitalaria (573). La ECMO es útil en niños con choque septicémico resistente (574), con un centro que registró el 74% de supervivencia hasta el alta hospitalaria utilizando una cánula central vía esternotomía (575). Se ha utilizado ECMO de manera satisfactoria en pacientes pediátricos con H1N1 en estado crítico con insuficiencia respiratoria resistente (576, 577).

## F. Corticosteroides

1. Sugerimos tratamiento oportuno con hidrocortisona en niños con resistencia a los fluidos, choque resistente a catecolamina e insuficiencia suprarrenal absoluta (clásica) presunta o comprobada (grado 1A).

**Fundamentos.** Aproximadamente el 25% de niños con choque septicémico presentan insuficiencia suprarrenal absoluta. Los pacientes con riesgo de insuficiencia suprarrenal absoluta incluyen niños con choque septicémico grave y púrpura, aquellos que han recibido previamente tratamientos con esteroides para enfermedades crónicas y niños con anomalías suprarrenales o de la hipófisis. El tratamiento inicial es perfusión de hidrocortisona administrada en dosis máximas (50 mg/m<sup>2</sup>/24hr); sin embargo, las perfusiones de hasta 50 mg/kg/d pueden requerirse para revertir el choque a corto plazo. La muerte por insuficiencia suprarrenal absoluta y choque septicémico ocurre dentro de las 8 horas de presentación. La obtención de un nivel de cortisol sérico en el momento en que se administra hidrocortisona empírica puede ser útil (578–583).

## G. Proteína C y concentrado de proteína activada

Véase la sección Antecedentes de recomendaciones en cuanto al uso de proteína C activada recombinante.

## H. Hemoderivados y tratamientos con plasma

1. Sugerimos objetivos de hemoglobina en niños similares a los de los adultos. Durante la reanimación de choque mínimo por saturación de oxígeno de la vena cava superior (<70%), se buscan como objetivo niveles de hemoglobina de 10g/dl. Después de la estabilización y la recuperación del choque y la hipoxemia, un objetivo inferior > 7,0g/dl puede considerarse razonable (grado 1B).

**Fundamentos.** La hemoglobina óptima para un niño en estado crítico con sepsis grave se desconoce. Un ensayo multicéntrico reciente no reveló diferencias en la mortalidad en niños en estado crítico hemodinámicamente estables a los que se manejó con un umbral de transfusión de 7g/dl en comparación con aquellos a los que se manejó con un umbral de transfusión de 9,5g/dl; no obstante, el subgrupo de sepsis grave presentó un aumento en la sepsis intrahospitalaria y no presentó evidencia clara de equivalencia en los resultados con la estrategia restrictiva (584, 585). La Organización Mundial de la Salud recomienda transfusiones de sangre para la anemia grave, un valor de hemoglobina < 5g/dl y acidosis. Un RCT de tratamiento temprano dirigido al objetivo para choque septicémico pediátrico con la utilización de un umbral de hemoglobina de 10g/dl para pacientes con saturación SvO<sub>2</sub> menor al 70% durante las primeras 74 horas desde el ingreso en la UCI pediátrica demostró un aumento en la supervivencia en el grupo de intervención multimodal (511).

2. Sugerimos objetivos de transfusión de plaquetas en niños similares a los de los adultos (grado 2C).
3. Sugerimos el uso de tratamientos con plasma en niños para corregir los síndromes de púrpura trombótica, incluidos la coagulación intravascular diseminada progresiva, microangiopatía trombótica secundaria y púrpura trombocitopénica trombótica (grado 2C).

**Fundamentos.** Administramos plasma para revertir microangiopatías trombóticas en niños con insuficiencia multiorgánica



asociada con trombocitopenia y púrpura progresiva porque el plasma fresco congelado contiene proteína C, antitrombina III y otras proteínas anticoagulantes. La reanimación rápida de choque revierte la mayor parte de coagulación intravascular diseminada; sin embargo, la púrpura progresa en algunos niños, en parte debido al consumo crítico de proteínas antitrombóticas (por ej., proteína C, antitrombina III y ADAMTS 13). Se perfunde el plasma con el objetivo de corregir los tiempos parciales de tromboplastina/prolongados de protrombina para detener la púrpura. Los volúmenes elevados de plasma requieren uso concomitante de diuréticos, tratamiento de reemplazo renal continuo o plasmaféresis para prevenir una hipervolemia mayor a 10% (586–611).

## I. Ventilación mecánica

1. Sugerimos proporcionar estrategias de protección pulmonar durante la ventilación mecánica (grado 2C).

**Fundamentos.** Algunos pacientes con ARDS requerirán un aumento en la PEEP para lograr una capacidad residual funcional y mantener la oxigenación y las presiones pico por encima de 30 a 35 cm H<sub>2</sub>O para lograr volúmenes corrientes de 6 a 8 ml/kg con reducción adecuada de CO<sub>2</sub>. En estos pacientes, los médicos generalmente cambian de una ventilación de control de presión convencional a una ventilación de liberación de presión (ventilación de liberación de presión de las vías respiratorias) o a ventilación oscilatoria de alta frecuencia. Estos modos mantienen la oxigenación con presiones medias de las vías respiratorias más elevadas con la utilización de una estrategia de ventilación pulmonar “abierta” Para que aporten eficacia, estos modos pueden requerir una presión media de las vías respiratorias 5 cm H<sub>2</sub>O más elevada que la utilizada con ventilación convencional. Esto puede reducir el retorno venoso que lleva a una necesidad mayor de reanimación con fluidos y requisitos de vasopresores (612–616).

## J. Sedación/analgesia/toxicidad farmacológica

1. Recomendamos el uso de sedación con un objetivo de sedación en pacientes en estado crítico mecánicamente ventilados con sepsis (grado 1D).

**Fundamentos.** Aunque no existen datos que respalden algún fármaco o un tratamiento en particular, no se debe utilizar propofol para sedación a largo plazo en niños menores de 3 años debido a la asociación registrada con acidosis metabólica mortal. El uso de etomidato o dexmedetomidina durante el choque séptico debe desalentarse, o al menos considerarse con detenimiento, ya que estos fármacos inhiben el eje suprarrenal y el sistema nervioso simpático, respectivamente, ambos necesarios para la estabilidad hemodinámica (617–620).

2. Recomendamos la supervisión de los análisis de toxicidad farmacológica porque el metabolismo de fármacos se reduce durante la sepsis grave, lo que expone a los niños a un riesgo mayor de efectos adversos relacionados con el fármaco (grado 1C).

**Fundamentos.** Los niños con sepsis grave tienen una reducción en el metabolismo de fármacos (621).

## K. Control glucémico

1. Sugerimos que se controle la hiperglucemia utilizando un objetivo similar al de los adultos ( $\leq 180$  mg/dL). La perfusión de glucosa debe acompañar el tratamiento con insulina en recién nacidos y niños (grado 2C).

**Fundamentos.** En general, los bebés corren el riesgo de desarrollar hipoglucemia cuando dependen de fluidos intravenosos. Esto significa que se aconseja una ingesta de glucosa de 4 a 6 mg/kg/min o el mantenimiento de ingesta de fluidos con una solución salina normal que contiene 10% de dextrosa (6–8 mg/kg/min en recién nacidos). Se han reportado asociaciones entre la hiperglucemia y un aumento en el riesgo de muerte y en la duración de la hospitalización. Un estudio retrospectivo de UCI pediátrica registró asociaciones de hiperglucemia, hipoglucemia y variabilidad en la glucosa con un aumento en la duración de la hospitalización y en las tasas de mortalidad. Un RCT de control glucémico estricto comparado con el control moderado que utiliza insulina en una población de UCI pediátrica reveló una reducción en la mortalidad con un aumento en la hipoglucemia. La terapia con insulina debe realizarse con un control de glucosa frecuente ante los riesgos de hipoglucemia que pueden aumentar en los recién nacidos y en los niños debido a a) falta relativa de reservas de glucógeno y de masa muscular para gluconeogénesis, y b) la heterogeneidad de la población que excreta insulina no endógena y otros que demostraron niveles de insulina elevados y resistencia a la insulina (622–628).

## L. Diuréticos y tratamiento de reemplazo renal

1. Sugerimos el uso de diuréticos para revertir la hipervolemia cuando el choque se ha resuelto y, de ser insatisfactorio, hemofiltración venovenosa continua o diálisis intermitente para prevenir una hipervolemia de peso corporal total mayor a 10 % (grado 2C).

**Fundamentos.** Un estudio retrospectivo de niños con meningococemia demostró un riesgo de mortalidad asociado cuando los niños reciben muy poca o demasiada reanimación con fluidos (549, 553). Un estudio retrospectivo de 113 niños en estado crítico con síndrome de insuficiencia multiorgánica reveló que los pacientes con menor hipervolemia antes de la hemofiltración venovenosa continua tuvieron una mejor supervivencia (629–631).

## M. Prevención de DVT

1. No proporcionamos recomendaciones clasificadas sobre el uso de prevención de DVT en niños prepúberes con sepsis grave.

**Fundamentos.** La mayoría de las DVT en niños jóvenes están asociadas con catéteres venosos centrales. Los catéteres con heparina pueden disminuir el riesgo de DVT asociada con catéter. No existen datos sobre la eficacia de prevención UFH o LMWH para prevenir DVT relacionada con catéter en niños en la UCI (632, 633).

## N. Prevención de úlcera gastroduodenal aguda

1. No proporcionamos recomendaciones clasificadas sobre el uso de prevención de úlcera gastroduodenal aguda.

**Fundamentos.** Los estudios han demostrado que la hemorragia GI clínicamente importante en niños ocurre en tasas

similares a las de los adultos. La prevención de úlcera gastroduodenal aguda se aplica generalmente en niños mecánicamente ventilados, con bloqueantes H<sub>2</sub> o inhibidores de la bomba de protones, aunque se desconoce su efecto (634, 635).

## O. Nutrición

1. La nutrición enteral debe utilizarse en niños que pueden tolerarla y la alimentación parenteral, en aquellos que no puedan (grado 2C).

**Fundamentos.** Dextrosa al 10% (siempre con solución que contiene sodio en niños) en la tasa de mantenimiento proporciona los requisitos de administración de glucosa para recién nacidos y niños (636). Con este tratamiento se puede satisfacer el aumento de las necesidades de glucosa en pacientes con sepsis. Se considera que la mejor forma de medir de manera específica las necesidades calóricas consiste en la administración metabólica, ya que estas necesidades suelen ser menores en los niños en estado crítico que en los sanos.

## RESUMEN Y ORIENTACIÓN FUTURA

Aunque este documento es estático, el tratamiento óptimo de sepsis grave y choque septicémico es dinámico y está en proceso de evolución. La evidencia adicional que se ha presentado desde la publicación de las guías de 2008 permite trabajar con más certeza en la elaboración de las recomendaciones que presentamos acerca de la sepsis grave; no obstante, es esencial realizar investigaciones clínicas programáticas complementarias sobre sepsis para optimizar estas recomendaciones médicas basadas en la evidencia.

Se validarán las nuevas intervenciones y las intervenciones establecidas pueden requerir modificaciones. Esta publicación representa un proceso en curso. La Campaña para sobrevivir a la sepsis y los miembros del comité de consenso se comprometen a actualizar las guías con regularidad según se evalúen las nuevas intervenciones y se publiquen los resultados.

## RECONOCIMIENTOS

El proceso de revisión se financió con ayuda económica concedida por la fundación Gordon and Betty Irene Moore Foundation. También nos gustaría reconocer la dedicación y las incontables horas que los miembros del comité nos han prestado durante los últimos 2 años; las organizaciones patrocinadoras que trabajaron con nosotros para conseguir un documento de consenso en varias disciplinas, especialidades y continentes. Asimismo, nos gustaría extender nuestro agradecimiento a quienes contribuyeron en diferentes modos para crear la nueva ciencia que nos acerca a la posibilidad de tratar esta enfermedad posiblemente devastadora: los proveedores de fondos, los investigadores, los sujetos y aquellos asociados con los organismos encargados de publicar la evidencia. Finalmente, quisiéramos mostrar nuestro agradecimiento a Deborah McBride por el increíble y constante respaldo editorial que nos proporcionó durante dos meses para elaborar y completar el artículo.

## REFERENCIAS

1. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, et al: Epidemiology of severe sepsis in the United States: Analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001; 29:1303–1310
2. Dellinger RP: Cardiovascular management of septic shock. *Crit Care Med* 2003; 31:946–955
3. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, et al: The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003; 348:1546–1554
4. Linde-Zwirble WT, Angus DC: Severe sepsis epidemiology: Sampling, selection, and society. *Crit Care* 2004; 8:222–226
5. Dombrovskiy VY, Martin AA, Sunderram J, et al: Rapid increase in hospitalization and mortality rates for severe sepsis in the United States: A trend analysis from 1993 to 2003. *Crit Care Med* 2007; 35:1414–1415
6. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al; SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS: 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003; 31:1250–1256
7. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al: Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 2008; [pub corrections appears in 2008; 36:1394–1396] 36:296–327
8. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, et al: Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004; 32:858–873
9. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al; GRADE Working Group: GRADE: An emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008; 336:924–926
10. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al; GRADE Working Group: What is "quality of evidence" and why is it important to clinicians? *BMJ* 2008; 336:995–998
11. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al; GRADE Working Group: Going from evidence to recommendations. *BMJ* 2008; 336:1049–1051
12. Brozek J, Oxman AD, Schünemann HJ: GRADEpro (Computer Program) Version 3.2 for Windows. Available at <http://www.cc-ims.net/revman/gradepr>, 2012
13. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al; Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group: Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001; 345:1368–1377
14. Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group of Zhejiang Province: The effect of early goal-directed therapy on treatment of critical patients with severe sepsis/septic shock: A multi-center, prospective, randomized, controlled study [in Chinese]. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue* 2010; 6:331–334
15. Levy MM, Dellinger RP, Townsend SR, et al; Surviving Sepsis Campaign: The Surviving Sepsis Campaign: Results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis. *Crit Care Med* 2010; 38:367–374
16. Bendjelid K, Romand JA: Fluid responsiveness in mechanically ventilated patients: A review of indices used in intensive care. *Intensive Care Med* 2003; 29:352–360
17. Malbrain ML, Deeren D, De Potter TJ: Intra-abdominal hypertension in the critically ill: It is time to pay attention. *Curr Opin Crit Care* 2005; 11:156–171
18. Varpula M, Tallgren M, Saukkonen K, et al: Hemodynamic variables related to outcome in septic shock. *Intensive Care Med* 2005; 31:1066–1071
19. Kortgen A, Niederprüm P, Bauer M: Implementation of an evidence-based "standard operating procedure" and outcome in septic shock. *Crit Care Med* 2006; 34:943–949
20. Sebat F, Johnson D, Musthafa AA, et al: A multidisciplinary community hospital program for early and rapid resuscitation of shock in nontrauma patients. *Chest* 2005; 127:1729–1743
21. Shapiro NI, Howell MD, Talmor D, et al: Implementation and outcomes of the Multiple Urgent Sepsis Therapies (MUST) protocol. *Crit Care Med* 2006; 34:1025–1032
22. Micsek ST, Roubinian N, Heuring T, et al: Before-after study of a standardized hospital order set for the management of septic shock. *Crit Care Med* 2006; 34:2707–2713
23. Nguyen HB, Corbett SW, Steele R, et al: Implementation of a bundle of quality indicators for the early management of severe sepsis and septic shock is associated with decreased mortality. *Crit Care Med* 2007; 35:1105–1112

24. Shorr AF, Micek ST, Jackson WL Jr, et al: Economic implications of an evidence-based sepsis protocol: Can we improve outcomes and lower costs? *Crit Care Med* 2007; 35:1257-1262
25. Reinhart K, Kuhn HJ, Hartog C, et al: Continuous central venous and pulmonary artery oxygen saturation monitoring in the critically ill. *Intensive Care Med* 2004; 30:1572-1578
26. Trzeciak S, Dellinger RP, Abate NL, et al: Translating research to clinical practice: A 1-year experience with implementing early goal-directed therapy for septic shock in the emergency department. *Chest* 2006; 129:225-232
27. Magder S: Central venous pressure: A useful but not so simple measurement. *Crit Care Med* 2006; 34:2224-2227
28. Bendjelid K: Right atrial pressure: Determinant or result of change in venous return? *Chest* 2005; 128:3639-3640
29. Vincent JL, Weil MH: Fluid challenge revisited. *Crit Care Med* 2006; 34:1333-1337
30. Trzeciak S, Dellinger RP, Parrillo JE, et al: Early microcirculatory perfusion derangements in patients with severe sepsis and septic shock: Relationship to hemodynamics, oxygen transport, and survival. *Ann Emerg Med* 2007; 49:88-98
31. De Backer D, Creteur J, Dubois MJ, et al: The effects of dobutamine on microcirculatory alterations in patients with septic shock are independent of its systemic effects. *Crit Care Med* 2006; 34:403-408
32. Buwalda M, Ince C: Opening the microcirculation: Can vasodilators be useful in sepsis? *Intensive Care Med* 2002; 28:1208-1217
33. Boldt J: Clinical review: Hemodynamic monitoring in the intensive care unit. *Crit Care* 2002; 6:52-59
34. Pinsky MR, Payen D: Functional hemodynamic monitoring. *Crit Care* 2005; 9:566-572
35. Jones AE, Shapiro NI, Trzeciak S, et al: Emergency Medicine Shock Research Network (EMShockNet) Investigators: Lactate clearance vs central venous oxygen saturation as goals of early sepsis therapy: A randomized clinical trial. *JAMA* 2010; 303:739-746
36. Jansen TC, van Bommel J, Schoonderbeek FJ, et al: LACTATE study group: Early lactate-guided therapy in intensive care unit patients: A multicenter, open-label, randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182:752-761
37. Cinel I, Dellinger RP: Current treatment of severe sepsis. *Curr Infect Dis Rep* 2006; 8:358-365
38. Moore LJ, Jones SL, Kreiner LA, et al: Validation of a screening tool for the early identification of sepsis. *J Trauma* 2009; 66:1539-46; discussion 1546
39. Subbe CP, Kruger M, Rutherford P, et al: Validation of a modified Early Warning Score in medical admissions. *QJM* 2001; 94:521-526
40. Evaluation for Severe Sepsis Screening Tool, Institute for Healthcare Improvement (IHI). <http://www.ihl.org/IHI/Topics/CriticalCare/Sepsis/Tools/EvaluationforSevereSepsisScreeningTool.htm>
41. Evaluation for severe sepsis screening tool. <http://www.survivingsepsis.org/files/Tools/evaluationforseveresepsiscreeningtool.pdf>
42. Rivers EP, Ahrens T: Improving outcomes for severe sepsis and septic shock: Tools for early identification of at-risk patients and treatment protocol implementation. *Crit Care Clin* 2008; 24(3 Suppl):S1-47
43. Gao F, Melody T, Daniels DF, et al: The impact of compliance with 6-hour and 24-hour sepsis bundles on hospital mortality in patients with severe sepsis: A prospective observational study. *Crit Care* 2005; 9:R764-R770
44. Schorr C: Performance improvement in the management of sepsis. *Crit Care Clin* 2009; 25:857-867
45. Girardis M, Rinaldi L, Donno L, et al: Sopravvivere alla Sepsis Group of the Modena-University Hospital: Effects on management and outcome of severe sepsis and septic shock patients admitted to the intensive care unit after implementation of a sepsis program: A pilot study. *Crit Care* 2009; 13:R143
46. Pestaña D, Espinosa E, Sangüesa-Molina JR, et al: REASEP Sepsis Study Group: Compliance with a sepsis bundle and its effect on intensive care unit mortality in surgical septic shock patients. *J Trauma* 2010; 69:1282-1287
47. Berenholtz SM, Pronovost PJ, Ngo K, et al: Core Sepsis Measurement Team: Developing quality measures for sepsis care in the ICU. *Jt Comm J Qual Patient Saf* 2007; 33:559-568
48. Black MD, Schorr C, Levy MM: Knowledge translation and the multifaceted intervention in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2012; 40:1324-1328
49. Suarez D, Ferrer R, Artigas A, et al: Edusepsis Study Group: Cost-effectiveness of the Surviving Sepsis Campaign protocol for severe sepsis: A prospective nation-wide study in Spain. *Intensive Care Med* 2011; 37:444-452
50. Levy MM, Pronovost PJ, Dellinger RP, et al: Sepsis change bundles: Converting guidelines into meaningful change in behavior and clinical outcome. *Crit Care Med* 2004; 32(11 Suppl):S595-S597
51. Weinstein MP, Reller LB, Murphy JR, et al: The clinical significance of positive blood cultures: A comprehensive analysis of 500 episodes of bacteremia and fungemia in adults. I. Laboratory and epidemiologic observations. *Rev Infect Dis* 1983; 5:35-53
52. Blot F, Schmidt E, Nitenberg G, et al: Earlier positivity of central-venous-versus peripheral-blood cultures is highly predictive of catheter-related sepsis. *J Clin Microbiol* 1998; 36:105-109
53. Mermel LA, Maki DG: Detection of bacteremia in adults: Consequences of culturing an inadequate volume of blood. *Ann Intern Med* 1993; 119:270-272
54. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:388-416
55. Muscedere J, Dodek P, Keenan S, et al: VAP Guidelines Committee and the Canadian Critical Care Trials Group: Comprehensive evidence-based clinical practice guidelines for ventilator-associated pneumonia: Diagnosis and treatment. *J Crit Care* 2008; 23:138-147
56. Giamarellos-Bourboulis EJ, Giannopoulou P, Grecka P, et al: Should procalcitonin be introduced in the diagnostic criteria for the systemic inflammatory response syndrome and sepsis? *J Crit Care* 2004; 19:152-157
57. Uzzan B, Cohen R, Nicolas P, et al: Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma: A systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2006; 34:1996-2003
58. Tang BM, Eslick GD, Craig JC, et al: Accuracy of procalcitonin for sepsis diagnosis in critically ill patients: Systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2007; 7:210-217
59. Tenover FC: Rapid detection and identification of bacterial pathogens using novel molecular technologies: Infection control and beyond. *Clin Infect Dis* 2007; 44:418-423
60. Klouche M, Schröder U: Rapid methods for diagnosis of bloodstream infections. *Clin Chem Lab Med* 2008; 46:888-908
61. Tissari P, Zumla A, Tarkka E, et al: Accurate and rapid identification of bacterial species from positive blood cultures with a DNA-based microarray platform: An observational study. *Lancet* 2010; 375:224-230
62. Alam FF, Mustafa AS, Khan ZU: Comparative evaluation of (1, 3)-beta-D-glucan, mannan and anti-mannan antibodies, and *Candida* species-specific snPCR in patients with candidemia. *BMC Infect Dis* 2007; 7:103
63. Oliveri S, Trovato L, Betta P, et al: Experience with the Platelia *Candida* ELISA for the diagnosis of invasive candidosis in neonatal patients. *Clin Microbiol Infect* 2008; 14:391-393
64. Sendid B, Poirot JL, Tabouret M, et al: Combined detection of mannanemia and antimannan antibodies as a strategy for the diagnosis of systemic infection caused by pathogenic *Candida* species. *J Med Microbiol* 2002; 51:433-442
65. Sendid B, Jouault T, Coudriau R, et al: Increased sensitivity of mannanemia detection tests by joint detection of alpha- and beta-linked oligomannosides during experimental and human systemic candidiasis. *J Clin Microbiol* 2004; 42:164-171
66. Sendid B, Dotan N, Nseir S, et al: Antibodies against glucan, chitin, and *Saccharomyces cerevisiae* mannan as new biomarkers of *Candida albicans* infection that complement tests based on *C. albicans* mannan. *Clin Vaccine Immunol* 2008; 15:1868-1877
67. Yera H, Sendid B, Francois N, et al: Contribution of serological tests and blood culture to the early diagnosis of systemic candidiasis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001; 20:864-870
68. Kumar A, Roberts D, Wood KE, et al: Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 2006; 34:1589-1596
69. Morrell M, Fraser VJ, Kollef MH: Delaying the empiric treatment of candida bloodstream infection until positive blood culture results are obtained: A potential risk factor for hospital mortality. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49:3640-3645
70. Ferrer R, Artigas A, Suarez D, et al: Edusepsis Study Group: Effectiveness of treatments for severe sepsis: A prospective, multicenter, observational study. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180:861-866

71. Barie PS, Hydo LJ, Shou J, et al: Influence of antibiotic therapy on mortality of critically surgical illness caused or complicated by infection. *Surg Infect (Larchmt)* 2005; 6:41–54
72. Castellanos-Ortega A, Suberviola B, García-Astudillo LA, et al: Impact of the Surviving Sepsis Campaign protocols on hospital length of stay and mortality in septic shock patients: Results of a three-year follow-up quasi-experimental study. *Crit Care Med* 2010; 38:1036–1043
73. Puskarich MA, Trzeciak S, Shapiro NI, et al; Emergency Medicine Shock Research Network (EMSHOCKNET): Association between timing of antibiotic administration and mortality from septic shock in patients treated with a quantitative resuscitation protocol. *Crit Care Med* 2011; 39:2066–2071
74. El Solh AA, Akinnusi ME, Alsawalha LN, et al: Outcome of septic shock in older adults after implementation of the sepsis “bundle”. *J Am Geriatr Soc* 2008; 56:272–278
75. Gurnani PK, Patel GP, Crank CW, et al: Impact of the implementation of a sepsis protocol for the management of fluid-refractory septic shock: A single-center, before-and-after study. *Clin Ther* 2010; 32:1285–1293
76. Larsen GY, Mechem N, Greenberg R: An emergency department septic shock protocol and care guideline for children initiated at triage. *Pediatrics* 2011; 127:e1585–e1592
77. Barochia AV, Cui X, Vitberg D, et al: Bundled care for septic shock: An analysis of clinical trials. *Crit Care Med* 2010; 38:668–678
78. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, et al; Infectious Diseases Society of America: Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009; 48:503–535
79. Leibovici L, Shraga I, Drucker M, et al: The benefit of appropriate empirical antibiotic treatment in patients with bloodstream infection. *J Intern Med* 1998; 244:379–386
80. Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, et al: The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. *Chest* 2000; 118:146–155
81. Ali MZ, Goetz MB: A meta-analysis of the relative efficacy and toxicity of single daily dosing versus multiple daily dosing of aminoglycosides. *Clin Infect Dis* 1997; 24:796–809
82. Amsden GW, Ballow CH, Bertino JS: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of anti-infective agents. In: *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Seventh edition. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (Eds). Philadelphia, Churchill Livingstone, 2010, pp 297–307
83. Heyland DK, Johnson AP, Reynolds SC, et al: Procalcitonin for reduced antibiotic exposure in the critical care setting: A systematic review and an economic evaluation. *Crit Care Med* 2011; 39:1792–1799
84. Jensen JU, Hein L, Lundgren B, et al; Procalcitonin And Survival Study (PASS) Group: Procalcitonin-guided interventions against infections to increase early appropriate antibiotics and improve survival in the intensive care unit: A randomized trial. *Crit Care Med* 2011; 39:2048–2058
85. Brunkhorst FM, Oppert M, Marx G, et al; German Study Group Competence Network Sepsis (SepNet): Effect of empirical treatment with moxifloxacin and meropenem vs meropenem on sepsis-related organ dysfunction in patients with severe sepsis: A randomized trial. *JAMA* 2012; 307:2390–2399
86. Kumar A, Safdar N, Kethireddy S, et al: A survival benefit of combination antibiotic therapy for serious infections associated with sepsis and septic shock is contingent only on the risk of death: A meta-analytic/meta-regression study. *Crit Care Med* 2010; 38:1651–1664
87. Kumar A, Zarychanski R, Light B, et al; Cooperative Antimicrobial Therapy of Septic Shock (CÁTSS) Database Research Group: Early combination antibiotic therapy yields improved survival compared with monotherapy in septic shock: A propensity-matched analysis. *Crit Care Med* 2010; 38:1773–1785
88. Micek ST, Welch EC, Khan J, et al: Empiric combination antibiotic therapy is associated with improved outcome against sepsis due to Gram-negative bacteria: A retrospective analysis. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54:1742–1748
89. Al-Hasan MN, Wilson JW, Lahr BD, et al: Beta-lactam and fluoroquinolone combination antibiotic therapy for bacteremia caused by gram-negative bacilli. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53:1386–1394
90. Klastersky J: Management of fever in neutropenic patients with different risks of complications. *Clin Infect Dis* 2004; 39 Suppl 1:S32–S37
91. Martin-Loeches I, Lisboa T, Rodriguez A, et al: Combination antibiotic therapy with macrolides improves survival in intubated patients with community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med* 2010; 36:612–620
92. Rodriguez A, Mendia A, Sirvent JM, et al; CAPUCI Study Group: Combination antibiotic therapy improves survival in patients with community-acquired pneumonia and shock. *Crit Care Med* 2007; 35:1493–1498
93. Baddour LM, Yu VL, Klugman KP, et al; International Pneumococcal Study Group: Combination antibiotic therapy lowers mortality among severely ill patients with pneumococcal bacteremia. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170:440–444
94. Safdar N, Handelsman J, Maki DG: Does combination antimicrobial therapy reduce mortality in Gram-negative bacteraemia? A meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2004; 4:519–527
95. Paul M, Silbiger I, Grozinsky S, et al: Beta lactam antibiotic monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside antibiotic combination therapy for sepsis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 1: CD003344
96. Garnacho-Montero J, Sa-Borges M, Sole-Violan J, et al: Optimal management therapy for *Pseudomonas aeruginosa* ventilator-associated pneumonia: An observational, multicenter study comparing monotherapy with combination antibiotic therapy. *Crit Care Med* 2007; 35:1888–1895
97. Jain S, Kamimoto L, Bramley AM, et al; 2009 Pandemic Influenza A (H1N1) Virus Hospitalizations Investigation Team: Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, April-June 2009. *N Engl J Med* 2009; 361:1935–1944
98. Writing Committee of the WHO Consultation on Clinical Aspects of Pandemic (H1N1) 2009 Influenza; Bautista E, Chotpitayasunondh T, Gao Z, et al: Clinical aspects of pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus infection. *N Engl J Med* 2010; 362:1708–1719
99. Smith JR, Ariano RE, Toovey S: The use of antiviral agents for the management of severe influenza. *Crit Care Med* 2010; 38(4 Suppl):e43–e51
100. Fiore AE, Fry A, Shay D, et al; Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Antiviral agents for the treatment and chemoprophylaxis of influenza—recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2011; 60:1–24
101. Kalil A: A silent killer: Cytomegalovirus infection in the non-immunocompromised critically ill patient. *Crit Care Med* 2008; 36:3261–3264
102. Ziemann M, Sedemund-Adib B, Reiland P, et al: Increased mortality in long-term intensive care patients with active cytomegalovirus infection. *Crit Care Med* 2008; 36:3145–3150
103. Hotchkiss RS, Opal S: Immunotherapy for sepsis—a new approach against an ancient foe. *N Engl J Med* 2010; 363:87–89
104. Miller GG, Dummer JS: Herpes simplex and varicella zoster viruses: Forgotten but not gone. *Am J Transplant* 2007; 7:741–747
105. Jimenez MF, Marshall JC; International Sepsis Forum: Source control in the management of sepsis. *Intensive Care Med* 2001; 27 Suppl 1:S49–S62
106. Moss RL, Musemche CA, Kosloske AM: Necrotizing fasciitis in children: Prompt recognition and aggressive therapy improve survival. *J Pediatr Surg* 1996; 31:1142–1146
107. Boyer A, Vargas F, Coste F, et al: Influence of surgical treatment timing on mortality from necrotizing soft tissue infections requiring intensive care management. *Intensive Care Med* 2009; 35:847–853
108. Bufalari A, Giustozzi G, Moggi L: Postoperative intraabdominal abscesses: Percutaneous versus surgical treatment. *Acta Chir Belg* 1996; 96:197–200
109. O’Grady NP, Alexander M, Dellinger EP, et al: Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Recomm Rep* 2002; 51(RR-10):1–29
110. O’Grady NP, Alexander M, Dellinger EP, et al: Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Clin Infect Dis* 2002; 35:1281–1307
111. Mier J, León EL, Castillo A, et al: Early versus late necrosectomy in severe necrotizing pancreatitis. *Am J Surg* 1997; 173:71–75
112. van Santvoort HC, Besselink MG, Bakker OJ, et al; Dutch Pancreatitis Study Group: A step-up approach or open necrosectomy for necrotizing pancreatitis. *N Engl J Med* 2010; 362:1491–1502
113. Evans A, Winslow EH: Oxygen saturation and hemodynamic response in critically ill, mechanically ventilated adults during intrahospital transport. *Am J Crit Care* 1995; 4:106–111
114. Aitken LM, Williams G, Harvey M, et al: Nursing considerations to complement the Surviving Sepsis Campaign guidelines. *Crit Care Med* 2011; 39:1800–1818
115. Liberati A, D’Amico R, Pifferi S, et al: Antibiotic prophylaxis to reduce respiratory tract infections and mortality in adults receiving intensive care. *Cochrane Collaboration* 2010; 9:1–72

116. de Jonge E, Schultz MJ, Spanjaard L, et al: Effects of selective decontamination of digestive tract on mortality and acquisition of resistant bacteria in intensive care: A randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362:1011–1016
117. de Smet AM, Kluytmans JA, Cooper BS, et al: Decontamination of the digestive tract and oropharynx in ICU patients. *N Engl J Med* 2009; 360:20–31
118. Cuthbertson BH, Francis J, Campbell MK, et al; SuDDICU study groups: A study of the perceived risks, benefits and barriers to the use of SDD in adult critical care units (the SuDDICU study). *Trials* 2010; 11:117
119. de Smet AM, Kluytmans JA, Blok HE, et al: Selective digestive tract decontamination and selective oropharyngeal decontamination and antibiotic resistance in patients in intensive-care units: An open-label, clustered group-randomised, crossover study. *Lancet Infect Dis* 2011; 11:372–380
120. Oostdijk EA, de Smet AM, Blok HE, et al: Ecological effects of selective decontamination on resistant gram-negative bacterial colonization. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181:452–457
121. Ochoa-Ardila ME, García-Cañas A, Gómez-Mediavilla K, et al: Long-term use of selective decontamination of the digestive tract does not increase antibiotic resistance: A 5-year prospective cohort study. *Intensive Care Med* 2011; 37:1458–1465
122. Guidet B, Martinet O, Boulain T, et al: Assessment of hemodynamic efficacy and safety of 6% hydroxyethylstarch 130/0.4 vs. 0.9% NaCl fluid replacement in patients with severe sepsis: The CRYSTMAS study. *Crit Care* 2012; 16:R94
123. Perner A, Haase N, Guttormsen AB, et al; 6S Trial Group; Scandinavian Critical Care Trials Group: Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *N Engl J Med* 2012; 367:124–134
124. Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R, et al; CHEST Investigators; Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group: Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *N Engl J Med* 2012; 367:1901–1911
125. Perel P, Roberts I: Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 3: CD000567
126. Schortgen F, Lacherade JC, Bruneel F, et al: Effects of hydroxyethylstarch and gelatin on renal function in severe sepsis: A multicentre randomised study. *Lancet* 2001; 357:911–916
127. McIntyre LA, Fergusson D, Cook DJ, et al; Canadian Critical Care Trials Group: Fluid resuscitation in the management of early septic shock (FINESS): A randomized controlled feasibility trial. *Can J Anaesth* 2008; 55:819–826
128. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, et al; German Competence Network Sepsis (SepNet): Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 2008; 358:125–139
129. Finfer S, Bellomo R, Boyce N, 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
130. Delaney AP, Dan A, McCaffrey J, et al: The role of albumin as a resuscitation fluid for patients with sepsis: A systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2011; 39:386–391
131. Marik PE, Monnet X, Teboul JL: Hemodynamic parameters to guide fluid therapy. *Ann Intensive Care* 2011; 1:1
132. Marik PE, Cavallazzi R, Vasu T, et al: Dynamic changes in arterial waveform derived variables and fluid responsiveness in mechanically ventilated patients: A systematic review of the literature. *Crit Care Med* 2009; 37:2642–2647
133. Hollenberg SM, Ahrens TS, Annane D, et al: Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients: 2004 update. *Crit Care Med* 2004; 32:1928–1948
134. LeDoux D, Astiz ME, Carpati CM, et al: Effects of perfusion pressure on tissue perfusion in septic shock. *Crit Care Med* 2000; 28:2729–2732
135. Martin C, Papazian L, Perrin G, et al: Norepinephrine or dopamine for the treatment of hyperdynamic septic shock? *Chest* 1993; 103: 1826–1831
136. Martin C, Viviani X, Leone M, et al: Effect of norepinephrine on the outcome of septic shock. *Crit Care Med* 2000; 28:2758–2765
137. De Backer D, Creteur J, Silva E, et al: Effects of dopamine, norepinephrine, and epinephrine on the splanchnic circulation in septic shock: Which is best? *Crit Care Med* 2003; 31:1659–1667
138. Day NP, Phu NH, Bethell DP, et al: The effects of dopamine and adrenaline infusions on acid-base balance and systemic haemodynamics in severe infection. *Lancet* 1996; 348:219–223
139. Le Tulzo Y, Seguin P, Gacouin A, et al: Effects of epinephrine on right ventricular function in patients with severe septic shock and right ventricular failure: A preliminary descriptive study. *Intensive Care Med* 1997; 23:664–670
140. Bollaert PE, Bauer P, Audibert G, et al: Effects of epinephrine on hemodynamics and oxygen metabolism in dopamine-resistant septic shock. *Chest* 1990; 98:949–953
141. Zhou SX, Qiu HB, Huang YZ, et al: Effects of norepinephrine, epinephrine, and norepinephrine-dobutamine on systemic and gastric mucosal oxygenation in septic shock. *Acta Pharmacol Sin* 2002; 23:654–658
142. Levy B, Bollaert PE, Charpentier C, et al: Comparison of norepinephrine and dobutamine to epinephrine for hemodynamics, lactate metabolism, and gastric tonometric variables in septic shock: A prospective, randomized study. *Intensive Care Med* 1997; 23:282–287
143. Mackenzie SJ, Kapadia F, Nimmo GR, et al: Adrenaline in treatment of septic shock: Effects on haemodynamics and oxygen transport. *Intensive Care Med* 1991; 17:36–39
144. Moran JL, O'Fathartaigh MS, Peisach AR, et al: Epinephrine as an inotropic agent in septic shock: A dose-profile analysis. *Crit Care Med* 1993; 21:70–77
145. Yamazaki T, Shimada Y, Taenaka N, et al: Circulatory responses to afterloading with phenylephrine in hyperdynamic sepsis. *Crit Care Med* 1982; 10:432–435
146. Gregory JS, Bonfiglio MF, Dasta JF, et al: Experience with phenylephrine as a component of the pharmacologic support of septic shock. *Crit Care Med* 1991; 19:1395–1400
147. Annane D, Vignon P, Renault A, et al; CATS Study Group: Norepinephrine plus dobutamine versus epinephrine alone for management of septic shock: A randomised trial. *Lancet* 2007; 370:676–684
148. Regnier B, Rapin M, Gory G, et al: Haemodynamic effects of dopamine in septic shock. *Intensive Care Med* 1977; 3:47–53
149. Ruokonen E, Takala J, Kari A, et al: Regional blood flow and oxygen transport in septic shock. *Crit Care Med* 1993; 21:1296–1303
150. Marik PE, Mohedin M: The contrasting effects of dopamine and norepinephrine on systemic and splanchnic oxygen utilization in hyperdynamic sepsis. *JAMA* 1994; 272:1354–1357
151. Patel GP, Grahe JS, Sperry M, et al: Efficacy and safety of dopamine versus norepinephrine in the management of septic shock. *Shock* 2010; 33:375–380
152. De Backer D, Biston P, Devriendt J, et al; SOAP II Investigators: Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med* 2010; 362:779–789
153. De Backer D, Aldecoa C, Njimi H, et al: Dopamine versus norepinephrine in the treatment of septic shock: A meta-analysis\*. *Crit Care Med* 2012; 40:725–730
154. Seguin P, Bellissant E, Le Tulzo Y, et al: Effects of epinephrine compared with the combination of dobutamine and norepinephrine on gastric perfusion in septic shock. *Clin Pharmacol Ther* 2002; 71:381–388
155. Myburgh JA, Higgins A, Jovanovska A, et al; CAT Study investigators: A comparison of epinephrine and norepinephrine in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2008; 34:2226–2234
156. Morelli A, Ertmer C, Rehberg S, et al: Phenylephrine versus norepinephrine for initial hemodynamic support of patients with septic shock: A randomized, controlled trial. *Crit Care* 2008; 12:R143
157. Landry DW, Levin HR, Gallant EM, et al: Vasopressin deficiency contributes to the vasodilation of septic shock. *Circulation* 1997; 95:1122–1125
158. Patel BM, Chittock DR, Russell JA, et al: Beneficial effects of short-term vasopressin infusion during severe septic shock. *Anesthesiology* 2002; 96:576–582
159. Dünser MW, Mayr AJ, Ulmer H, et al: Arginine vasopressin in advanced vasodilatory shock: A prospective, randomized, controlled study. *Circulation* 2003; 107:2313–2319
160. Holmes CL, Patel BM, Russell JA, et al: Physiology of vasopressin relevant to management of septic shock. *Chest* 2001; 120:989–1002
161. Malay MB, Ashton RC Jr, Landry DW, et al: Low-dose vasopressin in the treatment of vasodilatory septic shock. *J Trauma* 1999; 47:699–703; discussion 703
162. Holmes CL, Walley KR, Chittock DR, et al: The effects of vasopressin on hemodynamics and renal function in severe septic shock: A case series. *Intensive Care Med* 2001; 27:1416–1421

163. Lauzier F, Lévy B, Lamarre P, et al: Vasopressin or norepinephrine in early hyperdynamic septic shock: A randomized clinical trial. *Intensive Care Med* 2006; 32:1782–1789
164. O'Brien A, Clapp L, Singer M: Terlipressin for norepinephrine-resistant septic shock. *Lancet* 2002; 359:1209–1210
165. Sharshar T, Blanchard A, Paillard M, et al: Circulating vasopressin levels in septic shock. *Crit Care Med* 2003; 31:1752–1758
166. Russell JA, Walley KR, Singer J, et al; VASST Investigators: Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. *N Engl J Med* 2008; 358:877–887
167. Dünser MW, Mayr AJ, Tür A, et al: Ischemic skin lesions as a complication of continuous vasopressin infusion in catecholamine-resistant vasodilatory shock: Incidence and risk factors. *Crit Care Med* 2003; 31:1394–1398
168. Albanèse J, Leone M, Delmas A, et al: Terlipressin or norepinephrine in hyperdynamic septic shock: A prospective, randomized study. *Crit Care Med* 2005; 33:1897–1902
169. Morelli A, Ertmer C, Lange M, et al: Effects of short-term simultaneous infusion of dobutamine and terlipressin in patients with septic shock: The DOBUPRESS study. *Br J Anaesth* 2008; 100:494–503
170. Morelli A, Ertmer C, Rehberg S, et al: Continuous terlipressin versus vasopressin infusion in septic shock (TERLIVAP): A randomized, controlled pilot study. *Crit Care* 2009; 13:R130
171. Bellomo R, Chapman M, Finfer S, et al: Low-dose dopamine in patients with early renal dysfunction: A placebo-controlled randomised trial. Australian and New Zealand Intensive Care Society (ANZICS) Clinical Trials Group. *Lancet* 2000; 356:2139–2143
172. Kellum JA, M Decker J: Use of dopamine in acute renal failure: A meta-analysis. *Crit Care Med* 2001; 29:1526–1531
173. Gattinoni L, Brazzi L, Pelosi P, et al: A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients. Svo2 Collaborative Group. *N Engl J Med* 1995; 333:1025–1032
174. Hayes MA, Timmins AC, Yau EH, et al: Elevation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patients. *N Engl J Med* 1994; 330:1717–1722
175. Annane D, Sébille V, Charpentier C, et al: Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 2002; 288:862–871
176. Briegel J, Forst H, Haller M, et al: Stress doses of hydrocortisone reverse hyperdynamic septic shock: A prospective, randomized, double-blind, single-center study. *Crit Care Med* 1999; 27:723–732
177. Bollaert PE, Charpentier C, Levy B, et al: Reversal of late septic shock with supraphysiologic doses of hydrocortisone. *Crit Care Med* 1998; 26:645–650
178. Sprung CL, Annane D, Keh D, et al; CORTICUS Study Group: Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med* 2008; 358:111–124
179. Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, et al: Corticosteroids in the treatment of severe sepsis and septic shock in adults: A systematic review. *JAMA* 2009; 301:2362–2375
180. Sligl WI, Milner DA Jr, Sundar S, et al: Safety and efficacy of corticosteroids for the treatment of septic shock: A systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2009; 49:93–101
181. Patel GP, Balk RA: Systemic steroids in severe sepsis and septic shock. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185:133–139
182. Oppert M, Schindler R, Husung C, et al: Low-dose hydrocortisone improves shock reversal and reduces cytokine levels in early hyperdynamic septic shock. *Crit Care Med* 2005; 33:2457–2464
183. Yildiz O, Doganay M, Aygen B, et al: Physiological-dose steroid therapy in sepsis [ISRCTN36253388]. *Crit Care* 2002; 6:251–259
184. Briegel J, Sprung CL, Annane D, et al; CORTICUS Study Group: Multicenter comparison of cortisol as measured by different methods in samples of patients with septic shock. *Intensive Care Med* 2009; 35:2151–2156
185. Allolio B, Dörr H, Stuttmann R, et al: Effect of a single bolus of etomidate upon eight major corticosteroid hormones and plasma ACTH. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1985; 22:281–286
186. Jabre P, Combes X, Lapostolle F, et al; KETASED Collaborative Study Group: Etomidate versus ketamine for rapid sequence intubation in acutely ill patients: A multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374:293–300
187. Cuthbertson BH, Sprung CL, Annane D, et al: The effects of etomidate on adrenal responsiveness and mortality in patients with septic shock. *Intensive Care Med* 2009; 35:1868–1876
188. Keh D, Boehnke T, Weber-Cartens S, et al: Immunologic and hemodynamic effects of “low-dose” hydrocortisone in septic shock: A double-blind, randomized, placebo-controlled, crossover study. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:512–520
189. Huh JW, Choi HS, Lim CM, et al: Low-dose hydrocortisone treatment for patients with septic shock: A pilot study comparing 3 days with 7 days. *Respirology* 2011; 16:1088–1095
190. Confalonieri M, Urbino R, Potena A, et al: Hydrocortisone infusion for severe community-acquired pneumonia: A preliminary randomized study. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:242–248
191. Meijvis SC, Hardeman H, Remmelts HH, et al: Dexamethasone and length of hospital stay in patients with community-acquired pneumonia: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2011; 377:2023–2030
192. Weber-Carstens S, Deja M, Bercker S, et al: Impact of bolus application of low-dose hydrocortisone on glycemic control in septic shock patients. *Intensive Care Med* 2007; 33:730–733
193. Hébert PC, Wells G, Blajchman MA, et al: A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med* 1999; 340:409–417
194. Hajjar LA, Vincent JL, Galas FR, et al: Transfusion requirements after cardiac surgery: The TRACS randomized controlled trial. *JAMA* 2010; 304:1559–1567
195. Marik PE, Sibbald WJ: Effect of stored-blood transfusion on oxygen delivery in patients with sepsis. *JAMA* 1993; 269:3024–3029
196. Lorente JA, Landín L, De Pablo R, et al: Effects of blood transfusion on oxygen transport variables in severe sepsis. *Crit Care Med* 1993; 21:1312–1318
197. Fernandes CJ Jr, Akamine N, De Marco FV, et al: Red blood cell transfusion does not increase oxygen consumption in critically ill septic patients. *Crit Care* 2001; 5:362–367
198. Corwin HL, Gettinger A, Rodriguez RM, et al: Efficacy of recombinant human erythropoietin in the critically ill patient: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Crit Care Med* 1999; 27:2346–2350
199. Corwin HL, Gettinger A, Pearl RG, et al; EPO Critical Care Trials Group: Efficacy of recombinant human erythropoietin in critically ill patients: A randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288:2827–2835
200. College of American Pathologists: Practice parameter for the use of fresh-frozen plasma, cryoprecipitate, and platelets. *JAMA* 1994; 271:777–781
201. Canadian Medical Association Expert Working Group: Guidelines for red blood cell and plasma transfusion for adults and children. *Can Med Assoc J* 1997; 156:S1–S24
202. American Society of Anaesthesiologists Task Force on Blood Component Therapy: Practice guidelines for blood component therapy. *Anesthesiology* 1996; 84:732–747
203. Liembruno G, Bennardello F, Lattanzio A, et al; Italian Society of Transfusion Medicine and Immunohaematology (SIMTI) Work Group: Recommendations for the transfusion of plasma and platelets. *Blood Transfus* 2009; 7:132–150
204. Abdel-Wahab OI, Healy B, Dzik WH: Effect of fresh-frozen plasma transfusion on prothrombin time and bleeding in patients with mild coagulation abnormalities. *Transfusion* 2006; 46:1279–1285
205. Stanworth SJ, Walsh TS, Prescott RJ, et al; Intensive Care Study of Coagulopathy (ISOC) investigators: A national study of plasma use in critical care: Clinical indications, dose and effect on prothrombin time. *Crit Care* 2011; 15:R108
206. Warren BL, Eid A, Singer P, et al; KyberSept Trial Study Group: Caring for the critically ill patient. High-dose antithrombin III in severe sepsis: A randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 286:1869–1878
207. Wiedermann CJ, Hoffmann JN, Juers M, et al; KyberSept Investigators: High-dose antithrombin III in the treatment of severe sepsis in patients with a high risk of death: Efficacy and safety. *Crit Care Med* 2006; 34:285–292
208. Schiffer CA, Anderson KC, Bennett CL, et al; American Society of Clinical Oncology: Platelet transfusion for patients with cancer: Clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2001; 19:1519–1538
209. Guidelines for the use of platelet transfusions. *Br J Haematol* 2003; 122:10–23
210. Werdan K, Pilz G, Bujdoso O, et al; Score-Based Immunoglobulin Therapy of Sepsis (SBITS) Study Group: Score-based immunoglobulin G therapy of patients with sepsis: The SBITS study. *Crit Care Med* 2007; 35:2693–2701

211. Brocklehurst P, Farrell B, King A, et al; INIS Collaborative Group: Treatment of neonatal sepsis with intravenous immune globulin. *N Engl J Med* 2011; 365:1201–1211
212. Alejandria MM, Lansang MA, Dans LF, et al: Intravenous immunoglobulin for treating sepsis and septic shock. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; 1: CD001090
213. Burns ER, Lee V, Rubinstein A: Treatment of septic thrombocytopenia with immune globulin. *J Clin Immunol* 1991; 11:363–368
214. Darenberg J, Ihendyane N, Sjölin J, et al; StreptIG Study Group: Intravenous immunoglobulin G therapy in streptococcal toxic shock syndrome: A European randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis* 2003; 37:333–340
215. Hentrich M, Fehle K, Ostermann H, et al: IgMA-enriched immunoglobulin in neutropenic patients with sepsis syndrome and septic shock: A randomized, controlled, multiple-center trial. *Crit Care Med* 2006; 34:1319–1325
216. Rodríguez A, Rello J, Neira J, et al: Effects of high-dose of intravenous immunoglobulin and antibiotics on survival for severe sepsis undergoing surgery. *Shock* 2005; 23:298–304
217. Pildal J, Gøtzsche PC: Polyclonal immunoglobulin for treatment of bacterial sepsis: A systematic review. *Clin Infect Dis* 2004; 39:38–46
218. Laupland KB, Kirkpatrick AW, Delaney A: Polyclonal intravenous immunoglobulin for the treatment of severe sepsis and septic shock in critically ill adults: A systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2007; 35:2686–2692
219. Kreymann KG, de Heer G, Nierhaus A, et al: Use of polyclonal immunoglobulins as adjunctive therapy for sepsis or septic shock. *Crit Care Med* 2007; 35:2677–2685
220. Turgeon AF, Hutton B, Fergusson DA, et al: Meta-analysis: Intravenous immunoglobulin in critically ill adult patients with sepsis. *Ann Intern Med* 2007; 146:193–203
221. Angstwurm MW, Engelmann L, Zimmermann T, et al: Selenium in Intensive Care (SIC): Results of a prospective randomized, placebo-controlled, multiple-center study in patients with severe systemic inflammatory response syndrome, sepsis, and septic shock. *Crit Care Med* 2007; 35:118–126
222. Forceville X, Laviolle B, Annane D, et al: Effects of high doses of selenium, as sodium selenite, in septic shock: A placebo-controlled, randomized, double-blind, phase II study. *Crit Care* 2007; 11:R73
223. Manzanares W, Biestro A, Torre MH, et al: High-dose selenium reduces ventilator-associated pneumonia and illness severity in critically ill patients with systemic inflammation. *Intensive Care Med* 2011; 37:1120–1127
224. Berger MM, Eggimann P, Heyland DK, et al: Reduction of nosocomial pneumonia after major burns by trace element supplementation: Aggregation of two randomised trials. *Crit Care* 2006; 10:R153
225. Mishra V, Baines M, Perry SE, et al: Effect of selenium supplementation on biochemical markers and outcome in critically ill patients. *Clin Nutr* 2007; 26:41–50
226. Andrews PJ, Avenell A, Noble DW, et al; Scottish Intensive care Glutamine or selenium Evaluative Trial Trials Group: Randomised trial of glutamine, selenium, or both, to supplement parenteral nutrition for critically ill patients. *BMJ* 2011; 342:d1542
227. Wang Z, Forceville X, Van Antwerpen P, et al: A large-bolus injection, but not continuous infusion of sodium selenite improves outcome in peritonitis. *Shock* 2009; 32:140–146
228. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, et al; Recombinant human protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis (PROWESS) study group: Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001; 344:699–709
229. Abraham E, Laterre PF, Garg R, et al; Administration of Drotrecogin Alfa (Activated) in Early Stage Severe Sepsis (ADDRESS) Study Group: Drotrecogin alfa (activated) for adults with severe sepsis and a low risk of death. *N Engl J Med* 2005; 353:1332–1341
230. Nadel S, Goldstein B, Williams MD, et al; REsearching severe Sepsis and Organ dysfunction in children: a global perspective (RESOLVE) study group: Drotrecogin alfa (activated) in children with severe sepsis: A multicentre phase III randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 369:836–843
231. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/DrugSafetyPodcasts/ucm277212.htm>. Accessed December 18, 2011
232. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, et al: The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149(3 Pt 1):818–824
233. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, et al: Acute respiratory distress syndrome: The Berlin definition. *JAMA* 2012; 307:25226–25233
234. Acute Respiratory Distress Syndrome Network: Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000; 342:1301–1308
235. Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, et al: Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1998; 338:347–354
236. Brochard L, Roudot-Thoraval F, Roupie E, et al: Tidal volume reduction for prevention of ventilator-induced lung injury in acute respiratory distress syndrome. The Multicenter Trial Group on Tidal Volume reduction in ARDS. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:1831–1838
237. Brower RG, Shanholtz CB, Fessler HE, et al: Prospective, randomized, controlled clinical trial comparing traditional versus reduced tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome patients. *Crit Care Med* 1999; 27:1492–1498
238. Stewart TE, Meade MO, Cook DJ, et al: Evaluation of a ventilation strategy to prevent barotrauma in patients at high risk for acute respiratory distress syndrome. Pressure- and Volume-Limited Ventilation Strategy Group. *N Engl J Med* 1998; 338:355–361
239. Eichacker PQ, Gerstenberger EP, Banks SM, et al: Meta-analysis of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome trials testing low tidal volumes. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:1510–1514
240. Putensen C, Theuerkauf N, Zinserling J, et al: Meta-analysis: Ventilation strategies and outcomes of the acute respiratory distress syndrome and acute lung injury. *Ann Intern Med* 2009; 151:566–576
241. Burns KE, Adhikari NK, Slutsky AS, et al: Pressure and volume limited ventilation for the ventilatory management of patients with acute lung injury: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 2011; 6:e14623
242. Tobin MJ: Culmination of an era in research on the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000; 342:1360–1361
243. Marini JJ, Gattinoni L: Ventilatory management of acute respiratory distress syndrome: A consensus of two. *Crit Care Med* 2004; 32:250–255
244. Hager DN, Krishnan JA, Hayden DL, et al; ARDS Clinical Trials Network: Tidal volume reduction in patients with acute lung injury when plateau pressures are not high. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172:1241–1245
245. Checkley W, Brower R, Korpak A, et al; Acute Respiratory Distress Syndrome Network Investigators: Effects of a clinical trial on mechanical ventilation practices in patients with acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177:1215–1222
246. Kallet RH, Jasmer RM, Luce JM, et al: The treatment of acidosis in acute lung injury with tris-hydroxymethyl aminomethane (THAM). *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161(4 Pt 1):1149–1153
247. Weber T, Tschernich H, Sitzwohl C, et al: Tromethamine buffer modifies the depressant effect of permissive hypercapnia on myocardial contractility in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162(4 Pt 1):1361–1365
248. Determann RM, Royakkers A, Wolthuis EK, et al: Ventilation with lower tidal volumes as compared with conventional tidal volumes for patients without acute lung injury: A preventive randomized controlled trial. *Crit Care* 2010; 14:R1
249. Yilmaz M, Keegan MT, Iscimen R, et al: Toward the prevention of acute lung injury: Protocol-guided limitation of large tidal volume ventilation and inappropriate transfusion. *Crit Care Med* 2007; 35:1660–6; quiz 1667
250. Gajic O, Dara SI, Mendez JL, et al: Ventilator-associated lung injury in patients without acute lung injury at the onset of mechanical ventilation. *Crit Care Med* 2004; 32:1817–1824
251. Schultz MJ: Lung-protective mechanical ventilation with lower tidal volumes in patients not suffering from acute lung injury: A review of clinical studies. *Med Sci Monit* 2008; 14:RA22–RA26
252. Marini JJ, Ravenscraft SA: Mean airway pressure: Physiologic determinants and clinical importance—Part 1: Physiologic determinants and measurements. *Crit Care Med* 1992; 20:1461–1472
253. Gattinoni L, Marcolin R, Caspani ML, et al: Constant mean airway pressure with different patterns of positive pressure breathing during the adult respiratory distress syndrome. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1985; 21:275–279
254. Pesenti A, Marcolin R, Prato P, et al: Mean airway pressure vs. positive end-expiratory pressure during mechanical ventilation. *Crit Care Med* 1985; 13:34–37

255. Mercat A, Richard JC, Vielle B, et al; Expiratory Pressure (Express) Study Group: Positive end-expiratory pressure setting in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: A randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 299:646–655
256. Meade MO, Cook DJ, Guyatt GH, et al; Lung Open Ventilation Study Investigators: Ventilation strategy using low tidal volumes, recruitment maneuvers, and high positive end-expiratory pressure for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: A randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 299:637–645
257. Brower RG, Lanken PN, MacIntyre N, et al; National Heart, Lung, and Blood Institute ARDS Clinical Trials Network: Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2004; 351:327–336
258. Briel M, Meade M, Mercat A, et al: Higher vs lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: Systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2010; 303:865–873
259. Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, et al: Beneficial effects of the “open lung approach” with low distending pressures in acute respiratory distress syndrome. A prospective randomized study on mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152(6 Pt 1):1835–1846
260. Gattinoni L, Caironi P, Cressoni M, et al: Lung recruitment in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2006; 354:1775–1786
261. Pieling MR, Fan E: Therapies for refractory hypoxemia in acute respiratory distress syndrome. *JAMA* 2010; 304:2521–2527
262. Fan E, Wilcox ME, Brower RG, et al: Recruitment maneuvers for acute lung injury: A systematic review. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178:1156–1163
263. Stocker R, Neff T, Stein S, et al: Prone positioning and low-volume pressure-limited ventilation improve survival in patients with severe ARDS. *Chest* 1997; 111:1008–1017
264. Lamm WJ, Graham MM, Albert RK: Mechanism by which the prone position improves oxygenation in acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150:184–193
265. Joliet P, Bulpa P, Chevrolet JC: Effects of the prone position on gas exchange and hemodynamics in severe acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 1998; 26:1977–1985
266. Guerin C, Gaillard S, Lemasson S, et al: Effects of systematic prone positioning in hypoxic acute respiratory failure: A randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292:2379–2387
267. Taccone P, Pesenti A, Latini R, et al; Prone-Supine II Study Group: Prone positioning in patients with moderate and severe acute respiratory distress syndrome: A randomized controlled trial. *JAMA* 2009; 302:1977–1984
268. Mancebo J, Fernández R, Blanch L, et al: A multicenter trial of prolonged prone ventilation in severe acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173:1233–1239
269. Gattinoni L, Tognoni G, Pesenti A, et al; Prone-Supine Study Group: Effect of prone positioning on the survival of patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med* 2001; 345:568–573
270. Sud S, Friedrich JO, Taccone P, et al: Prone ventilation reduces mortality in patients with acute respiratory failure and severe hypoxemia: Systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2010; 36:585–599
271. Sud S, Sud M, Friedrich JO, et al: High frequency oscillation in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome (ARDS): Systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2010; 340:c2327
272. Noah MA, Peek GJ, Finney SJ, et al: Referral to an extracorporeal membrane oxygenation center and mortality among patients with severe 2009 influenza A(H1N1). *JAMA* 2011; 306:1659–1668
273. Checkley W: Extracorporeal membrane oxygenation as a first-line treatment strategy for ARDS: Is the evidence sufficiently strong? *JAMA* 2011; 306:1703–1704
274. Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, et al; CESAR Trial Collaboration: Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): A multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374:1351–1363
275. Adhikari NK, Burns KE, Friedrich JO, et al: Effect of nitric oxide on oxygenation and mortality in acute lung injury: Systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2007; 334:779
276. Drakulovic MB, Torres A, Bauer TT, et al: Supine body position as a risk factor for nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients: A randomised trial. *Lancet* 1999; 354:1851–1858
277. van Nieuwenhoven CA, Vandenbroucke-Grauls C, van Tiel FH, et al: Feasibility and effects of the semirecumbent position to prevent ventilator-associated pneumonia: A randomized study. *Crit Care Med* 2006; 34:396–402
278. Antonelli M, Conti G, Rocco M, et al: A comparison of noninvasive positive-pressure ventilation and conventional mechanical ventilation in patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med* 1998; 339:429–435
279. Ferrer M, Esquinas A, Leon M, et al: Noninvasive ventilation in severe hypoxic respiratory failure: A randomized clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168:1438–1444
280. Rana S, Jenad H, Gay PC, et al: Failure of non-invasive ventilation in patients with acute lung injury: Observational cohort study. *Crit Care* 2006; 10:R79
281. Domenighetti G, Moccia A, Gayer R: Observational case-control study of non-invasive ventilation in patients with ARDS. *Monaldi Arch Chest Dis* 2008; 69:5–10
282. Ely W, Baker AB, Dunagen DP: Effect on the duration of mechanical ventilation of identifying patients capable of breathing spontaneously. *New Engl J Med* 1996; 335:1865–1869
283. Kress JP, Pohlman AS, O'Connor MF, et al: Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med* 2000; 342:1471–1477
284. Girard TD, Kress JP, Fuchs BD, et al: Efficacy and safety of a paired sedation and ventilator weaning protocol for mechanically ventilated patients in intensive care (Awakening and Breathing Controlled trial): A randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371:126–134
285. Iberti TJ, Fischer EP, Leibowitz AB, et al: A multicenter study of physicians' knowledge of the pulmonary artery catheter. Pulmonary Artery Catheter Study Group. *JAMA* 1990; 264:2928–2932
286. Al-Kharat T, Zarich S, Amoateng-Adjepong Y, et al: Analysis of observer variability in measurement of pulmonary artery occlusion pressures. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:415–420
287. Connors AF Jr, McCaffree DR, Gray BA: Evaluation of right-heart catheterization in the critically ill patient without acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1983; 308:263–267
288. Osman D, Ridet C, Ray P, et al: Cardiac filling pressures are not appropriate to predict hemodynamic response to volume challenge. *Crit Care Med* 2007; 35:64–68
289. Richard C, Warszawski J, Anguel N, et al; French Pulmonary Artery Catheter Study Group: Early use of the pulmonary artery catheter and outcomes in patients with shock and acute respiratory distress syndrome: A randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290:2713–2720
290. National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network; Wheeler AP, Bernard GR, Thompson BT, et al: Pulmonary-artery versus central venous catheter to guide treatment of acute lung injury. *N Engl J Med* 2006; 354:2213–2224
291. Sandham JD, Hull RD, Brant RF, et al; Canadian Critical Care Clinical Trials Group: A randomized, controlled trial of the use of pulmonary-artery catheters in high-risk surgical patients. *N Engl J Med* 2003; 348:5–14
292. Shah MR, Hasselblad V, Stevenson LW, et al: Impact of the pulmonary artery catheter in critically ill patients: Meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA* 2005; 294:1664–1670
293. Harvey S, Harrison DA, Singer M, et al; PAC-Man study collaboration: Assessment of the clinical effectiveness of pulmonary artery catheters in management of patients in intensive care (PAC-Man): A randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366:472–477
294. Harvey S, Young D, Brampton W, et al: Pulmonary artery catheters for adult patients in intensive care. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; CD003408
295. Sibbald WJ, Short AK, Warshawski FJ, et al: Thermal dye measurements of extravascular lung water in critically ill patients. Intravascular Starling forces and extravascular lung water in the adult respiratory distress syndrome. *Chest* 1985; 87:585–592
296. Martin GS, Mangialardi RJ, Wheeler AP, et al: Albumin and furosemide therapy in hypoproteinemic patients with acute lung injury. *Crit Care Med* 2002; 30:2175–2182
297. Mitchell JP, Schuller D, Calandrino FS, et al: Improved outcome based on fluid management in critically ill patients requiring pulmonary artery catheterization. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145:990–998



298. Schuller D, Mitchell JP, Calandrino FS, et al: Fluid balance during pulmonary edema. Is fluid gain a marker or a cause of poor outcome? *Chest* 1991; 100:1068–1075
299. National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network; Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR, et al: Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med* 2006; 354:2564–2575
300. Perkins GD, McAuley DF, Thickett DR, et al: The beta-agonist lung injury trial (BALTI): A randomized placebo-controlled clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173:281–287
301. Matthay MA, Brower RG, Carson S, et al: Randomized, placebo-controlled clinical trial of an aerosolized  $\beta_2$  agonist for treatment of acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184:561–568
302. Gao Smith F, Perkins GD, Gates S, et al; BALTI-2 study investigators: Effect of intravenous  $\beta_2$  agonist treatment on clinical outcomes in acute respiratory distress syndrome (BALTI-2): A multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 379:229–235
303. Marx WH, DeMaintenon NL, Mooney KF, et al: Cost reduction and outcome improvement in the intensive care unit. *J Trauma* 1999; 46:625–9; discussion 629
304. MacLaren R, Plamondon JM, Ramsay KB, et al: A prospective evaluation of empiric versus protocol-based sedation and analgesia. *Pharmacotherapy* 2000; 20:662–672
305. Brook AD, Ahrens TS, Schaiff R, et al: Effect of a nursing-implemented sedation protocol on the duration of mechanical ventilation. *Crit Care Med* 1999; 27:2609–2615
306. Shehabi Y, Bellomo R, Reade MC: Early intensive care sedation predicts long-term mortality in ventilated critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186:724–731
307. Strøm T, Martinussen T, Toft P: A protocol of no sedation for critically ill patients receiving mechanical ventilation: A randomised trial. *Lancet* 2010; 375:475–480
308. Devlin JW, Boleski G, Mlynarek M, et al: Motor Activity Assessment Scale: A valid and reliable sedation scale for use with mechanically ventilated patients in an adult surgical intensive care unit. *Crit Care Med* 1999; 27:1271–1275
309. De Jonghe B, Cook D, Sharshar T, et al: Acquired neuromuscular disorders in critically ill patients: A systematic review. Groupe de Reflexion et d'Etude sur les Neuromyopathies En Reanimation. *Intensive Care Med* 1998; 24:1242–1250
310. Kollef MH, Levy NT, Ahrens TS, et al: The use of continuous i.v. sedation is associated with prolongation of mechanical ventilation. *Chest* 1998; 114:541–548
311. Mehta S, Burry L, Cook D, et al, SLEAP Investigators; Canadian Critical Care Trials Group: Daily sedation interruption in mechanically ventilated critically ill patients cared for with a sedation protocol: a randomized controlled trial. *JAMA* 2012; 308:1985–1992
312. Kress JP, Vinayak AG, Levitt J, et al: Daily sedative interruption in mechanically ventilated patients at risk for coronary artery disease. *Crit Care Med* 2007; 35:365–371
313. Schweickert WD, Pohlman MC, Pohlman AS, et al: Early physical and occupational therapy in mechanically ventilated, critically ill patients: A randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 373:1874–1882
314. Klessig HT, Geiger HJ, Murray MJ, et al: A national survey on the practice patterns of anesthesiologist intensivists in the use of muscle relaxants. *Crit Care Med* 1992; 20:1341–1345
315. Murray MJ, Cowen J, DeBlock H, et al; Task Force of the American College of Critical Care Medicine (ACCM) of the Society of Critical Care Medicine (SCCM), American Society of Health-System Pharmacists, American College of Chest Physicians: Clinical practice guidelines for sustained neuromuscular blockade in the adult critically ill patient. *Crit Care Med* 2002; 30:142–156
316. Hansen-Flaschen JH, Brazinsky S, Basile C, et al: Use of sedating drugs and neuromuscular blocking agents in patients requiring mechanical ventilation for respiratory failure. A national survey. *JAMA* 1991; 266:2870–2875
317. Freebairn RC, Derrick J, Gomersall CD, et al: Oxygen delivery, oxygen consumption, and gastric intramucosal pH are not improved by a computer-controlled, closed-loop, vecuronium infusion in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 1997; 25:72–77
318. Papazian L, Forel JM, Gacouin A, et al; ACURASYS Study Investigators: Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2010; 363:1107–1116
319. Forel JM, Roch A, Marin V, et al: Neuromuscular blocking agents decrease inflammatory response in patients presenting with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2006; 34:2749–2757
320. Shapiro BA, Warren J, Egol AB, et al: Practice parameters for sustained neuromuscular blockade in the adult critically ill patient: An executive summary. Society of Critical Care Medicine. *Crit Care Med* 1995; 23:1601–1605
321. Meyer KC, Prielipp RC, Grossman JE, et al: Prolonged weakness after infusion of atracurium in two intensive care unit patients. *Anesth Analg* 1994; 78:772–774
322. Lacomis D, Petrella JT, Giuliani MJ: Causes of neuromuscular weakness in the intensive care unit: A study of ninety-two patients. *Muscle Nerve* 1998; 21:610–617
323. Rudis MI, Sikora CA, Angus E, et al: A prospective, randomized, controlled evaluation of peripheral nerve stimulation versus standard clinical dosing of neuromuscular blocking agents in critically ill patients. *Crit Care Med* 1997; 25:575–583
324. Frankel H, Jeng J, Tilly E, et al: The impact of implementation of neuromuscular blockade monitoring standards in a surgical intensive care unit. *Am Surg* 1996; 62:503–506
325. Strange C, Vaughan L, Franklin C, et al: Comparison of train-of-four and best clinical assessment during continuous paralysis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:1556–1561
326. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al: Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2001; 345:1359–1367
327. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, et al: Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med* 2006; 354:449–461
328. Arabi YM, Dabbagh OC, Tamim HM, et al: Intensive versus conventional insulin therapy: A randomized controlled trial in medical and surgical critically ill patients. *Crit Care Med* 2008; 36:3190–3197
329. De La Rosa GDC, Hernando Donado J, Restrepo AH: Strict glycaemic control in patients hospitalised in a mixed medical and surgical intensive care unit: A randomised clinical trial. *Critical Care* 2008; 12:R120
330. Annane D, Cariou A, Maxime V, et al; COITSS Study Investigators: Corticosteroid treatment and intensive insulin therapy for septic shock in adults: A randomized controlled trial. *JAMA* 2010; 303:341–348
331. The NICE-SUGAR Study Investigators: Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009; 360:1283–1297
332. Preiser JC, Devos P, Ruiz-Santana S, et al: A prospective randomised multi-centre controlled trial on tight glucose control by intensive insulin therapy in adult intensive care units: The Glucontrol study. *Intensive Care Med* 2009; 35:1738–1748
333. Wiener RS, Wiener DC, Larson RJ: Benefits and risks of tight glucose control in critically ill adults: A meta-analysis. *JAMA* 2008; 300:933–944
334. Griesdale DE, de Souza RJ, van Dam RM, et al: Intensive insulin therapy and mortality among critically ill patients: A meta-analysis including NICE-SUGAR study data. *CMAJ* 2009; 180:821–827
335. Marik PE, Preiser JC: Toward understanding tight glycemic control in the ICU: A systematic review and metaanalysis. *Chest* 2010; 137:544–551
336. Friedrich JO, Chant C, Adhikari NK: Does intensive insulin therapy really reduce mortality in critically ill surgical patients? A reanalysis of meta-analytic data. *Crit Care* 2010; 14:324
337. Kansagara D, Fu R, Freeman M, et al: Intensive insulin therapy in hospitalized patients: A systematic review. *Ann Intern Med* 2011; 154:268–282
338. Peberdy MA, Callaway CW, Neumar RW, et al: Part 9: post-cardiac arrest care: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation* 2010; 122(18 Suppl 3):S768–S786
339. Qaseem A, Humphrey LL, Chou R, et al; Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians: Use of intensive insulin therapy for the management of glycemic control in hospitalized patients: A clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2011; 154:260–267
340. Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M, et al; American Association of Clinical Endocrinologists; American Diabetes Association: American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. *Diabetes Care* 2009; 32:1119–1131
341. Jacobi J, Bircher N, Krinsley J, et al: Guidelines for the use of an insulin infusion for the management of hyperglycemia in critically ill patients. *Crit Care Med* 2012; 40:3251–3276
342. Kauffmann RM, Hayes RM, Jenkins JM, et al: Provision of balanced nutrition protects against hypoglycemia in the critically ill surgical patient. *JPN J Parenter Enteral Nutr* 2011; 35:686–694

343. Egi M, Bellomo R, Stachowski E, et al: Variability of blood glucose concentration and short-term mortality in critically ill patients. *Anesthesiology* 2006; 105:244–252
344. Krinsley JS: Glycemic variability: A strong independent predictor of mortality in critically ill patients. *Crit Care Med* 2008; 36:3008–3013
345. Mackenzie IM, Whitehouse T, Nightingale PG: The metrics of glycaemic control in critical care. *Intensive Care Med* 2011; 37:435–443
346. Egi M, Bellomo R, Stachowski E, et al: Blood glucose concentration and outcome of critical illness: The impact of diabetes. *Crit Care Med* 2008; 36:2249–2255
347. Krinsley JS: Glycemic variability and mortality in critically ill patients: The impact of diabetes. *J Diabetes Sci Technol* 2009; 3:1292–1301
348. Nichols JH: Bedside testing, glucose monitoring, and diabetes management. In: *Principles of Point of Care Testing*. Kost GJ (Ed). Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2002
349. Kanji S, Buffie J, Hutton B, et al: Reliability of point-of-care testing for glucose measurement in critically ill adults. *Crit Care Med* 2005; 33:2778–2785
350. Hoedemaekers CW, Klein Gunnewiek JM, Prinsen MA, et al: Accuracy of bedside glucose measurement from three glucometers in critically ill patients. *Crit Care Med* 2008; 36:3062–3066
351. Khan AI, Vasquez Y, Gray J, et al: The variability of results between point-of-care testing glucose meters and the central laboratory analyzer. *Arch Pathol Lab Med* 2006; 130:1527–1532
352. Desachy A, Vuagnat AC, Ghazali AD, et al: Accuracy of bedside glucometry in critically ill patients: Influence of clinical characteristics and perfusion index. *Mayo Clin Proc* 2008; 83:400–405
353. Fekih Hassen M, Ayed S, Gharbi R, et al: Bedside capillary blood glucose measurements in critically ill patients: Influence of catecholamine therapy. *Diabetes Res Clin Pract* 2010; 87:87–91
354. Wilson M, Weinreb J, Hoo GW: Intensive insulin therapy in critical care: A review of 12 protocols. *Diabetes Care* 2007; 30:1005–1011
355. Newton CA, Smiley D, Bode BW, et al: A comparison study of continuous insulin infusion protocols in the medical intensive care unit: Computer-guided vs. standard column-based algorithms. *J Hosp Med* 2010; 5:432–437
356. Dortch MJ, Mowery NT, Ozdas A, et al: A computerized insulin infusion titration protocol improves glucose control with less hypoglycemia compared to a manual titration protocol in a trauma intensive care unit. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2008; 32:18–27
357. Mauritz W, Sporn P, Schindler I, et al: [Acute renal failure in abdominal infection. Comparison of hemodialysis and continuous arteriovenous hemofiltration]. *Anasth Intensivther Notfallmed* 1986; 21:212–217
358. Bartlett RH, Mault JR, Dechert RE, et al: Continuous arteriovenous hemofiltration: Improved survival in surgical acute renal failure? *Surgery* 1986; 100:400–408
359. Kierdorf H: Continuous versus intermittent treatment: Clinical results in acute renal failure. *Contrib Nephrol* 1991; 93:1–12
360. Bellomo R, Mansfield D, Rumble S, et al: Acute renal failure in critical illness. Conventional dialysis versus acute continuous hemodiafiltration. *ASAIO J* 1992; 38:M654–M657
361. Bellomo R, Farmer M, Parkin G, et al: Severe acute renal failure: A comparison of acute continuous hemodiafiltration and conventional dialytic therapy. *Nephron* 1995; 71:59–64
362. Kruczynski K, Irvine-Bird K, Toffelmire EB, et al: A comparison of continuous arteriovenous hemofiltration and intermittent hemodialysis in acute renal failure patients in the intensive care unit. *ASAIO J* 1993; 39:M778–M781
363. van Bommel E, Bouvy ND, So KL, et al: Acute dialytic support for the critically ill: Intermittent hemodialysis versus continuous arteriovenous hemodiafiltration. *Am J Nephrol* 1995; 15:192–200
364. Guérin C, Girard R, Selli JM, et al: Intermittent versus continuous renal replacement therapy for acute renal failure in intensive care units: Results from a multicenter prospective epidemiological survey. *Intensive Care Med* 2002; 28:1411–1418
365. Kellum JA, Angus DC, Johnson JP, et al: Continuous versus intermittent renal replacement therapy: A meta-analysis. *Intensive Care Med* 2002; 28:29–37
366. Tonelli M, Manns B, Feller-Kopman D: Acute renal failure in the intensive care unit: A systematic review of the impact of dialytic modality on mortality and renal recovery. *Am J Kidney Dis* 2002; 40:875–885
367. Mehta RL, McDonald B, Gabbai FB, et al; Collaborative Group for Treatment of ARF in the ICU: A randomized clinical trial of continuous versus intermittent dialysis for acute renal failure. *Kidney Int* 2001; 60:1154–1163
368. Gasparovic V, Filipovic-Grcic I, Merkle M, et al: Continuous renal replacement therapy (CRRT) or intermittent hemodialysis (IHD)—what is the procedure of choice in critically ill patients? *Ren Fail* 2003; 25:855–862
369. Augustine JJ, Sandy D, Seifert TH, et al: A randomized controlled trial comparing intermittent with continuous dialysis in patients with ARF. *Am J Kidney Dis* 2004; 44:1000–1007
370. Uehlinger DE, Jakob SM, Ferrari P, et al: Comparison of continuous and intermittent renal replacement therapy for acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20:1630–1637
371. Vinsonneau C, Camus C, Combes A, et al; Hemodiafe Study Group: Continuous venovenous haemodiafiltration versus intermittent haemodialysis for acute renal failure in patients with multiple-organ dysfunction syndrome: A multicentre randomised trial. *Lancet* 2006; 368:379–385
372. John S, Griesbach D, Baumgärtel M, et al: Effects of continuous haemofiltration vs intermittent haemodialysis on systemic haemodynamics and splanchnic regional perfusion in septic shock patients: A prospective, randomized clinical trial. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16:320–327
373. Misset B, Timsit JF, Chevret S, et al: A randomized cross-over comparison of the hemodynamic response to intermittent hemodialysis and continuous hemofiltration in ICU patients with acute renal failure. *Intensive Care Med* 1996; 22:742–746
374. Ronco C, Bellomo R, Homel P, et al: Effects of different doses in continuous veno-venous haemofiltration on outcomes of acute renal failure: A prospective randomised trial. *Lancet* 2000; 356:26–30
375. Bouman CS, Oudemans-Van Straaten HM, Tijssen JG, et al: Effects of early high-volume continuous venovenous hemofiltration on survival and recovery of renal function in intensive care patients with acute renal failure: A prospective, randomized trial. *Crit Care Med* 2002; 30:2205–2211
376. The VA/NIH Acute Renal Failure Trial Network: Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury. *N Engl J Med* 2008; 359:7–20
377. The RENAL Replacement Therapy Study Investigators: Intensity of continuous renal-replacement therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009; 361:1627–1638
378. Cooper DJ, Wallely KR, Wiggs BR, et al: Bicarbonate does not improve hemodynamics in critically ill patients who have lactic acidosis. A prospective, controlled clinical study. *Ann Intern Med* 1990; 112:492–498
379. Mathieu D, Neviere R, Billard V, et al: Effects of bicarbonate therapy on hemodynamics and tissue oxygenation in patients with lactic acidosis: A prospective, controlled clinical study. *Crit Care Med* 1991; 19:1352–1356
380. Cade JF: High risk of the critically ill for venous thromboembolism. *Crit Care Med* 1982; 10:448–450
381. Halkin H, Goldberg J, Modan M, et al: Reduction of mortality in general medical in-patients by low-dose heparin prophylaxis. *Ann Intern Med* 1982; 96:561–565
382. Pingleton SK, Bone RC, Pingleton WW, et al: Prevention of pulmonary emboli in a respiratory intensive care unit: Efficacy of low-dose heparin. *Chest* 1981; 79:647–650
383. Belch JJ, Lowe GD, Ward AG, et al: Prevention of deep vein thrombosis in medical patients by low-dose heparin. *Scott Med J* 1981; 26:115–117
384. Gärdlund B: Randomised, controlled trial of low-dose heparin for prevention of fatal pulmonary embolism in patients with infectious diseases. The Heparin Prophylaxis Study Group. *Lancet* 1996; 347:1357–1361
385. Samama MM, Cohen AT, Darmon JY, et al: A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin Study Group. *N Engl J Med* 1999; 341:793–800
386. Dahan R, Houlbert D, Caulin C, et al: Prevention of deep vein thrombosis in elderly medical in-patients by a low molecular weight heparin: A randomized double-blind trial. *Haemostasis* 1986; 16:159–164
387. Hirsch DR, Ingenito EP, Goldhaber SZ: Prevalence of deep vein thrombosis among patients in medical intensive care. *JAMA* 1995; 274:335–337
388. Fraisse F, Holzapfel L, Couland JM, et al: Nadroparin in the prevention of deep vein thrombosis in acute decompensated COPD. The Association of Non-University Affiliated Intensive Care Specialist Physicians of France. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161(4 Pt 1):1109–1114

389. Kupfer Y, Anwar J, Seneviratne C, et al: Prophylaxis with subcutaneous heparin significantly reduces the incidence of deep venous thrombophlebitis in the critically ill. *Abstr. Am J Crit Care Med* 1999; 159(Suppl):A519
390. Geerts W, Cook D, Selby R, et al: Venous thromboembolism and its prevention in critical care. *J Crit Care* 2002; 17:95–104
391. Attia J, Ray JG, Cook DJ, et al: Deep vein thrombosis and its prevention in critically ill patients. *Arch Intern Med* 2001; 161:1268–1279
392. PROTECT Investigators for the Canadian Critical Care Trials Group and the Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group, Cook D, Meade M, Guyatt G, et al: Dalteparin versus unfractionated heparin in critically ill patients. *New Engl J Med* 2011; 364:1305–1314
393. King CS, Holley AB, Jackson JL, et al: Twice vs three times daily heparin dosing for thromboembolism prophylaxis in the general medical population: A metaanalysis. *Chest* 2007; 131:507–516
394. Douketis J, Cook D, Meade M, et al; Canadian Critical Care Trials Group: Prophylaxis against deep vein thrombosis in critically ill patients with severe renal insufficiency with the low-molecular-weight heparin dalteparin: An assessment of safety and pharmacodynamics: The DIRECT study. *Arch Intern Med* 2008; 168:1805–1812
395. Vanek VW: Meta-analysis of effectiveness of intermittent pneumatic compression devices with a comparison of thigh-high to knee-high sleeves. *Am Surg* 1998; 64:1050–1058
396. Turpie AG, Hirsh J, Gent M, et al: Prevention of deep vein thrombosis in potential neurosurgical patients. A randomized trial comparing graduated compression stockings alone or graduated compression stockings plus intermittent pneumatic compression with control. *Arch Intern Med* 1989; 149:679–681
397. Agu O, Hamilton G, Baker D: Graduated compression stockings in the prevention of venous thromboembolism. *Br J Surg* 1999; 86:992–1004
398. Kakkos SK, Caprini JA, Geroulakos G, et al: Combined intermittent pneumatic leg compression and pharmacological prophylaxis for prevention of venous thromboembolism in high-risk patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 4: CD005258
399. German Hip Arthroplasty Trial Group (GHAT): Prevention of deep vein thrombosis with low molecular-weight heparin in patients undergoing total hip replacement: A randomized trial. *Arch Orthop Trauma Surg* 1992; 111:110–120
400. Colwell CW Jr, Spiro TE, Trowbridge AA, et al: Use of enoxaparin, a low-molecular-weight heparin, and unfractionated heparin for the prevention of deep venous thrombosis after elective hip replacement. A clinical trial comparing efficacy and safety. Enoxaparin Clinical Trial Group. *J Bone Joint Surg Am* 1994; 76:3–14
401. Geerts WH, Jay RM, Code KI, et al: A comparison of low-dose heparin with low-molecular-weight heparin as prophylaxis against venous thromboembolism after major trauma. *N Engl J Med* 1996; 335:701–707
402. Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, et al: Executive summary: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141(Suppl 2):7S–47S
403. Basso N, Bagarani M, Materia A, et al: Cimetidine and antacid prophylaxis of acute upper gastrointestinal bleeding in high risk patients. Controlled, randomized trial. *Am J Surg* 1981; 141:339–341
404. Bresalier RS, Grendell JH, Cello JP, et al: Sucralfate suspension versus titrated antacid for the prevention of acute stress-related gastrointestinal hemorrhage in critically ill patients. *Am J Med* 1987; 83(3B):110–116
405. Poleski MH, Spanier AH: Cimetidine versus antacids in the prevention of stress erosions in critically ill patients. *Am J Gastroenterol* 1986; 81:107–111
406. Stothert JC Jr, Simonowitz DA, Dellinger EP, et al: Randomized prospective evaluation of cimetidine and antacid control of gastric pH in the critically ill. *Ann Surg* 1980; 192:169–174
407. Cook DJ, Fuller HD, Guyatt GH, et al: Risk factors for gastrointestinal bleeding in critically ill patients. Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med* 1994; 330:377–381
408. Schuster DP, Rowley H, Feinstein S, et al: Prospective evaluation of the risk of upper gastrointestinal bleeding after admission to a medical intensive care unit. *Am J Med* 1984; 76:623–630
409. Kahn JM, Doctor JN, Rubenfeld GD: Stress ulcer prophylaxis in mechanically ventilated patients: Integrating evidence and judgment using a decision analysis. *Intensive Care Med* 2006; 32:1151–1158
410. Cook DJ, Reeve BK, Guyatt GH, et al: Stress ulcer prophylaxis in critically ill patients. Resolving discordant meta-analyses. *JAMA* 1996; 275:308–314
411. Marik PE, Vasu T, Hirani A, et al: Stress ulcer prophylaxis in the new millennium: A systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2010; 38:2222–2228
412. Howell MD, Novack V, Grgurich P, et al: Iatrogenic gastric acid suppression and the risk of nosocomial *Clostridium difficile* infection. *Arch Intern Med* 2010; 170:784–790
413. Leonard J, Marshall JK, Moayyedi P: Systematic review of the risk of enteric infection in patients taking acid suppression. *Am J Gastroenterol* 2007; 102:2047–56; quiz 2057
414. Cook D, Guyatt G, Marshall J, et al: A comparison of sucralfate and ranitidine for the prevention of upper gastrointestinal bleeding in patients requiring mechanical ventilation. Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med* 1998; 338:791–797
415. Lin P, Chang C, Hsu P, et al: The efficacy and safety of proton pump inhibitors vs histamine-2 receptor antagonists for stress ulcer bleeding prophylaxis among critical care patients: A meta-analysis. *Crit Care Med* 2010; 38:1197–1205
416. Pongprasobchai S, Kridkratoke S, Nopmaneejumruslers C: Proton pump inhibitors for the prevention of stress-related mucosal disease in critically-ill patients: A meta-analysis. *J Med Assoc Thai* 2009; 92:632–637
417. Alhazzani W, Alshahrani M, Moayyedi P, et al: Stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: Review of the evidence. *Pol Arch Med Wewn* 2012; 122:107–114
418. Moore EE, Jones TN: Benefits of immediate jejunostomy feeding after major abdominal trauma—A prospective, randomized study. *J Trauma* 1986; 26:874–881
419. Chiarelli A, Enzi G, Casadei A, et al: Very early nutrition supplementation in burned patients. *Am J Clin Nutr* 1990; 51:1035–1039
420. Eyer SD, Micon LT, Konstantinides FN, et al: Early enteral feeding does not attenuate metabolic response after blunt trauma. *J Trauma* 1993; 34:639–43; discussion 643
421. Chuntasakul C, Siltharm S, Chinswangwatanakul V, et al: Early nutritional support in severe traumatic patients. *J Med Assoc Thai* 1996; 79:21–26
422. Singh G, Ram RP, Khanna SK: Early postoperative enteral feeding in patients with nontraumatic intestinal perforation and peritonitis. *J Am Coll Surg* 1998; 187:142–146
423. Kompan L, Kremzar B, Gadzijev E, et al: Effects of early enteral nutrition on intestinal permeability and the development of multiple organ failure after multiple injury. *Intensive Care Med* 1999; 25:157–161
424. Minard G, Kudsk KA, Melton S, et al: Early versus delayed feeding with an immune-enhancing diet in patients with severe head injuries. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2000; 24:145–149
425. Pupelis G, Selga G, Austrums E, et al: Jejunal feeding, even when instituted late, improves outcomes in patients with severe pancreatitis and peritonitis. *Nutrition* 2001; 17:91–94
426. Kompan L, Vidmar G, Spindler-Vesel A, et al: Is early enteral nutrition a risk factor for gastric intolerance and pneumonia? *Clin Nutr* 2004; 23:527–532
427. Nguyen NQ, Fraser RJ, Bryant LK, et al: The impact of delaying enteral feeding on gastric emptying, plasma cholecystokinin, and peptide YY concentrations in critically ill patients. *Crit Care Med* 2008; 36:1469–1474
428. Marik PE, Zaloga GP: Early enteral nutrition in acutely ill patients: A systematic review. *Crit Care Med* 2001; 29:2264–2270
429. Heyland DK, Dhaliwal R, Drover JW, et al; Canadian Critical Care Clinical Practice Guidelines Committee: Canadian clinical practice guidelines for nutrition support in mechanically ventilated, critically ill adult patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2003; 27:355–373
430. Doig GS, Heighes PT, Simpson F, et al: Early enteral nutrition, provided within 24 h of injury or intensive care unit admission, significantly reduces mortality in critically ill patients: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Intensive Care Med* 2009; 35:2018–2027
431. Taylor SJ, Fettes SB, Jewkes C, et al: Prospective, randomized, controlled trial to determine the effect of early enhanced enteral nutrition on clinical outcome in mechanically ventilated patients suffering head injury. *Crit Care Med* 1999; 27:2525–2531
432. Ibrahim EH, Mehlinger L, Prentice D, et al: Early versus late enteral feeding of mechanically ventilated patients: Results of a clinical trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2002; 26:174–181

433. Rice TW, Mogan S, Hays MA, et al: Randomized trial of initial trophic versus full-energy enteral nutrition in mechanically ventilated patients with acute respiratory failure. *Crit Care Med* 2011; 39:967-974
434. National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network, Rice TW, Wheeler AP, Thompson BT, et al: Trophic vs full enteral feeding in patients with acute lung injury: The EDEN randomized trial. *JAMA* 2012; 137: 795-803
435. Arabi YM, Tamim HM, Dhar GS, et al: Permissive underfeeding and intensive insulin therapy in critically ill patients: A randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2011; 93:569-577
436. Cerra FB, McPherson JP, Konstantinides FN, et al: Enteral nutrition does not prevent multiple organ failure syndrome (MOFS) after sepsis. *Surgery* 1988; 104:727-733
437. Heyland DK, MacDonald S, Keefe L, et al: Total parenteral nutrition in the critically ill patient: A meta-analysis. *JAMA* 1998; 280:2013-2019
438. Braunschweig CL, Levy P, Sheean PM, et al: Enteral compared with parenteral nutrition: A meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2001; 74:534-542
439. Gramlich L, Kichian K, Pinilla J, et al: Does enteral nutrition compared to parenteral nutrition result in better outcomes in critically ill adult patients? A systematic review of the literature. *Nutrition* 2004; 20:843-848
440. Dhaliwal R, Jurewitsch B, Harrietha D, et al: Combination enteral and parenteral nutrition in critically ill patients: Harmful or beneficial? A systematic review of the evidence. *Intensive Care Med* 2004; 30:1666-1671
441. Peter JV, Moran JL, Phillips-Hughes J: A metaanalysis of treatment outcomes of early enteral versus early parenteral nutrition in hospitalized patients. *Crit Care Med* 2005; 33:213-220; discussion 260
442. Simpson F, Doig GS: Parenteral vs. enteral nutrition in the critically ill patient: A meta-analysis of trials using the intention to treat principle. *Intensive Care Med* 2005; 31:12-23
443. Koretz RL, Avenell A, Lipman TO, et al: Does enteral nutrition affect clinical outcome? A systematic review of the randomized trials. *Am J Gastroenterol* 2007; 102:412-429; quiz 468
444. Casaer MP, Mesotten D, Hermans G, et al: Early versus late parenteral nutrition in critically ill adults. *N Engl J Med* 2011; 365:506-517
445. Beale RJ, Bryg DJ, Bihari DJ: Immunonutrition in the critically ill: A systematic review of clinical outcome. *Crit Care Med* 1999; 27:2799-2805
446. Heyland DK, Novak F, Drover JW, et al: Should immunonutrition become routine in critically ill patients? A systematic review of the evidence. *JAMA* 2001; 286:944-953
447. Montejó JC, Zarazaga A, López-Martínez J, et al: Spanish Society of Intensive Care Medicine and Coronary Units: Immunonutrition in the intensive care unit. A systematic review and consensus statement. *Clin Nutr* 2003; 22:221-233
448. Marik PE, Zaloga GP: Immunonutrition in critically ill patients: A systematic review and analysis of the literature. *Intensive Care Med* 2008; 34:1980-1990
449. Kieft H, Roos AN, van Drunen JD, et al: Clinical outcome of immunonutrition in a heterogeneous intensive care population. *Intensive Care Med* 2005; 31:524-532
450. Tugrul S, Ozcan PE, Akinci IO, et al: [The effects of immunonutrition on the development of nosocomial infections and on clinical outcome in critically ill patients]. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2004; 10:89-96
451. Radrizzani D, Bertolini G, Facchini R, et al: Early enteral immunonutrition vs. parenteral nutrition in critically ill patients without severe sepsis: A randomized clinical trial. *Intensive Care Med* 2006; 32:1191-1198
452. Bertolini G, Iapichino G, Radrizzani D, et al: Early enteral immunonutrition in patients with severe sepsis: Results of an interim analysis of a randomized multicentre clinical trial. *Intensive Care Med* 2003; 29:834-840
453. Suchner U, Kuhn KS, Fürst P: The scientific basis of immunonutrition. *Proc Nutr Soc* 2000; 59:553-563
454. Santora R, Kozar RA: Molecular mechanisms of pharmaconutrients. *J Surg Res* 2010; 161:288-294
455. Bower RH, Cerra FB, Bershady B, et al: Early enteral administration of a formula (Impact) supplemented with arginine, nucleotides, and fish oil in intensive care unit patients: Results of a multicenter, prospective, randomized, clinical trial. *Crit Care Med* 1995; 23:436-449
456. Galbán C, Montejó JC, Mesejo A, et al: An immune-enhancing enteral diet reduces mortality rate and episodes of bacteremia in septic intensive care unit patients. *Crit Care Med* 2000; 28:643-648
457. Caparrós T, Lopez J, Grau T: Early enteral nutrition in critically ill patients with a high-protein diet enriched with arginine, fiber, and antioxidants compared with a standard high-protein diet. The effect on nosocomial infections and outcome. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2001; 25:299-308; discussion 308
458. Preiser JC, Berré PJ, Van Gossum A, et al: Metabolic effects of arginine addition to the enteral feeding of critically ill patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2001; 25:182-187
459. Novak F, Heyland DK, Avenell A, et al: Glutamine supplementation in serious illness: A systematic review of the evidence. *Crit Care Med* 2002; 30:2022-2029
460. Avenell A: Glutamine in critical care: Current evidence from systematic reviews. *Proc Nutr Soc* 2006; 65:236-241
461. Jiang H, Chen W, Hu W, et al: [The impact of glutamine-enhanced enteral nutrition on clinical outcome of patients with critical illness: A systematic review of randomized controlled trials]. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi* 2009; 25:325-330
462. Avenell A: Hot topics in parenteral nutrition. Current evidence and ongoing trials on the use of glutamine in critically-ill patients and patients undergoing surgery. *Proc Nutr Soc* 2009; 68:261-268
463. Tian H, Wang KF, Wu TJ: [Effect of total parenteral nutrition with supplementation of glutamine on the plasma diamine oxidase activity and D-lactate content in patients with multiple organ dysfunction syndrome]. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue* 2006; 18:616-618
464. Cai GL, Yan J, Yu YH, et al: [Influence of glutamine and growth hormone intensified nutrition support on immunomodulation in critically ill elderly patients]. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue* 2006; 18:595-598
465. Grau T, Bonet A, Miñambres E, et al: Metabolism, Nutrition Working Group, SEMICYUC, Spain: The effect of L-alanyl-L-glutamine dipeptide supplemented total parenteral nutrition on infectious morbidity and insulin sensitivity in critically ill patients. *Crit Care Med* 2011; 39:1263-1268
466. Wernerman J, Kirketeig T, Andersson B, et al: Scandinavian Critical Care Trials Group: Scandinavian glutamine trial: A pragmatic multicentre randomised clinical trial of intensive care unit patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2011; 55:812-818
467. Fuentes-Orozco C, Anaya-Prado R, González-Ojeda A, et al: L-alanyl-L-glutamine-supplemented parenteral nutrition improves infectious morbidity in secondary peritonitis. *Clin Nutr* 2004; 23:13-21
468. Beale RJ, Sherry T, Lei K, et al: Early enteral supplementation with key pharmaconutrients improves Sequential Organ Failure Assessment score in critically ill patients with sepsis: Outcome of a randomized, controlled, double-blind trial. *Crit Care Med* 2008; 36:131-144
469. Trial of glutamine and antioxidant supplementation in critically ill patients (REDOXS). <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00133978?term=NCT00133978&rank=1>
470. Pontes-Arruda A, Demichele S, Seth A, et al: The use of an inflammation-modulating diet in patients with acute lung injury or acute respiratory distress syndrome: A meta-analysis of outcome data. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2008; 32:596-605
471. Pontes-Arruda A, Aragão AM, Albuquerque JD: Effects of enteral feeding with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid, and antioxidants in mechanically ventilated patients with severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2006; 34:2325-2333
472. Gadek JE, DeMichele SJ, Karlstad MD, et al: Effect of enteral feeding with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid, and antioxidants in patients with acute respiratory distress syndrome. Enteral Nutrition in ARDS Study Group. *Crit Care Med* 1999; 27:1409-1420
473. Singer P, Theilla M, Fisher H, et al: Benefit of an enteral diet enriched with eicosapentaenoic acid and gamma-linolenic acid in ventilated patients with acute lung injury. *Crit Care Med* 2006; 34:1033-1038
474. Pontes-Arruda A, Martins LF, de Lima SM, et al: Investigating Nutritional Therapy with EPA, GLA and Antioxidants Role in Sepsis Treatment (INTERSEPT) Study Group: Enteral nutrition with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid and antioxidants in the early treatment of sepsis: Results from a multicenter, prospective, randomized, double-blinded, controlled study: The INTERSEPT study. *Crit Care* 2011; 15:R144
475. Rice TW, Wheeler AP, Thompson BT, et al: NIH NHLBI Acute Respiratory Distress Syndrome Network of Investigators; NHLBI ARDS Clinical Trials Network: Enteral omega-3 fatty acid, gamma-linolenic acid, and antioxidant supplementation in acute lung injury. *JAMA* 2011; 306:1574-1581
476. Stapleton RD, Martin TR, Weiss NS, et al: A phase II randomized placebo-controlled trial of omega-3 fatty acids for the treatment of acute lung injury. *Crit Care Med* 2011; 39:1655-1662

477. Grau-Carmona T, Morán-García V, García-de-Lorenzo A, et al: Effect of an enteral diet enriched with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid and anti-oxidants on the outcome of mechanically ventilated, critically ill, septic patients. *Clin Nutr* 2011; 30:578–584
478. Friesecke S, Lotze C, Köhler J, et al: Fish oil supplementation in the parenteral nutrition of critically ill medical patients: A randomised controlled trial. *Intensive Care Med* 2008; 34:1411–1420
479. Barbosa VM, Miles EA, Calhau C, et al: Effects of a fish oil containing lipid emulsion on plasma phospholipid fatty acids, inflammatory markers, and clinical outcomes in septic patients: A randomized, controlled clinical trial. *Crit Care* 2010; 14:R5
480. Gupta A, Govil D, Bhatnagar S, et al: Efficacy and safety of parenteral omega 3 fatty acids in ventilated patients with acute lung injury. *Indian J Crit Care Med* 2011; 15:108–113
481. Thompson BT, Cox PN, Antonelli M, et al; American Thoracic Society; European Respiratory Society; European Society of Intensive Care Medicine; Society of Critical Care Medicine; Société de Réanimation de Langue Française: *Challenges in end-of-life care in the ICU: statement of the 5th International Consensus Conference in Critical Care*: Brussels, Belgium, April 2003: executive summary. *Crit Care Med* 2004; 32:1781–1784
482. Sprung CL, Cohen SL, Sjøkvist P, et al; Ethicus Study Group: End-of-life practices in European intensive care units: The Ethicus Study. *JAMA* 2003; 290:790–797
483. White DB, Engelberg RA, Wenrich MD, et al: The language of prognostication in intensive care units. *Med Decis Making* 2010; 30:76–83
484. Nelson JE, Bassett R, Boss RD, et al; Improve Palliative Care in the Intensive Care Unit Project: Models for structuring a clinical initiative to enhance palliative care in the intensive care unit: A report from the IPAL-ICU Project (Improving Palliative Care in the ICU). *Crit Care Med* 2010; 38:1765–1772
485. Evans LR, Boyd EA, Malvar G, et al: Surrogate decision-makers' perspectives on discussing prognosis in the face of uncertainty. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179:48–53
486. Lee Char SJ, Evans LR, Malvar GL, et al: A randomized trial of two methods to disclose prognosis to surrogate decision makers in intensive care units. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182:905–909
487. Azoulay E, Metnitz B, Sprung CL, et al; SAPS 3 investigators: End-of-life practices in 282 intensive care units: Data from the SAPS 3 database. *Intensive Care Med* 2009; 35:623–630
488. Azoulay E, Timsit JF, Sprung CL, et al; Conflicus Study Investigators and for the Ethics Section of the European Society of Intensive Care Medicine: Prevalence and factors of intensive care unit conflicts: The conflicus study. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180:853–860
489. Bertolini G, Boffelli S, Malacarne P, et al: End-of-life decision-making and quality of ICU performance: An observational study in 84 Italian units. *Intensive Care Med* 2010; 36:1495–1504
490. Detering KM, Hancock AD, Reade MC, et al: The impact of advance care planning on end of life care in elderly patients: Randomised controlled trial. *BMJ* 2010; 340:c1345
491. Machare Delgado E, Callahan A, Paganelli G, et al: Multidisciplinary family meetings in the ICU facilitate end-of-life decision making. *Am J Hosp Palliat Care* 2009; 26:295–302
492. Lautrette A, Darmon M, Megarbane B, et al: A communication strategy and brochure for relatives of patients dying in the ICU. *N Engl J Med* 2007; 356:469–478
493. Norton SA, Hogan LA, Holloway RG, et al: Proactive palliative care in the medical intensive care unit: Effects on length of stay for selected high-risk patients. *Crit Care Med* 2007; 35:1530–1535
494. Scheunemann LP, McDevitt M, Carson SS, et al: Randomized, controlled trials of interventions to improve communication in intensive care: A systematic review. *Chest* 2011; 139:543–554
495. Davidson JE, Powers K, Hedayat KM, et al; American College of Critical Care Medicine Task Force 2004-2005, Society of Critical Care Medicine: Clinical practice guidelines for support of the family in the patient-centered intensive care unit: American College of Critical Care Medicine Task Force 2004-2005. *Crit Care Med* 2007; 35:605–622
496. Curtis JR, Treece PD, Nielsen EL, et al: Integrating palliative and critical care: Evaluation of a quality-improvement intervention. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178:269–275
497. Odetola FO, Gebremariam A, Freed GL: Patient and hospital correlates of clinical outcomes and resource utilization in severe pediatric sepsis. *Pediatrics* 2007; 119:487–494
498. Typpo KV, Petersen NJ, Hallman DM, et al: Day 1 multiple organ dysfunction syndrome is associated with poor functional outcome and mortality in the pediatric intensive care unit. *Pediatr Crit Care Med* 2009; 10:562–570
499. Kisson N, Carcillo JA, Espinosa V, et al; Global Sepsis Initiative Vanguard Center Contributors: World Federation of Pediatric Intensive Care and Critical Care Societies: Global Sepsis Initiative. *Pediatr Crit Care Med* 2011; 12:494–503
500. Goldstein B, Giroir B, Randolph A; International Consensus Conference on Pediatric Sepsis: International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6:2–8
501. Kuch BA, Carcillo JA, Han YY, et al: Definitions of pediatric septic shock. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6:501; author reply 501
502. Cam BV, Tuan DT, Fonsmark L, et al: Randomized comparison of oxygen mask treatment vs. nasal continuous positive airway pressure in dengue shock syndrome with acute respiratory failure. *J Trop Pediatr* 2002; 48:335–339
503. Duke T, Mgone J, Frank D: Hypoxaemia in children with severe pneumonia in Papua New Guinea. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001; 5:511–519
504. Pollard AJ, Britto J, Nadel S, et al: Emergency management of meningococcal disease. *Arch Dis Child* 1999; 80:290–296
505. den Brinker M, Joosten KF, Liem O, et al: Adrenal insufficiency in meningococcal sepsis: Bioavailable cortisol levels and impact of interleukin-6 levels and intubation with etomidate on adrenal function and mortality. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:5110–5117
506. Han YY, Carcillo JA, Dragotta MA, et al: Early reversal of pediatric-neonatal septic shock by community physicians is associated with improved outcome. *Pediatrics* 2003; 112:793–799
507. Carcillo JA, Kuch BA, Han YY, et al: Mortality and functional morbidity after use of PALS/APLS by community physicians. *Pediatrics* 2009; 124:500–508
508. Oliveira CF, Nogueira de Sá FR, Oliveira DS, et al: Time- and fluid-sensitive resuscitation for hemodynamic support of children in septic shock: Barriers to the implementation of the American College of Critical Care Medicine/Pediatric Advanced Life Support Guidelines in a pediatric intensive care unit in a developing world. *Pediatr Emerg Care* 2008; 24:810–815
509. Raimer PL, Han YY, Weber MS, et al: A normal capillary refill time of = 2 seconds is associated with superior vena cava oxygen saturations of = 70%. *J Pediatr* 2011; 158:968–972
510. Brierley J, Carcillo JA, Choong K, et al: Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock: 2007 update from the American College of Critical Care Medicine. *Crit Care Med* 2009; 37:666–688
511. de Oliveira CF, de Oliveira DS, Gottschald AF, et al: ACCM/PALS haemodynamic support guidelines for paediatric septic shock: An outcomes comparison with and without monitoring central venous oxygen saturation. *Intensive Care Med* 2008; 34:1065–1075
512. Inwald DP, Tasker RC, Peters MJ, et al; Paediatric Intensive Care Society Study Group (PICS-SG): Emergency management of children with severe sepsis in the United Kingdom: The results of the Paediatric Intensive Care Society sepsis audit. *Arch Dis Child* 2009; 94:348–353
513. Malbrain ML, De laet I, Cheatham M: Consensus conference definitions and recommendations on intra-abdominal hypertension (IAH) and the abdominal compartment syndrome (ACS)—the long road to the final publications, how did we get there? *Acta Clin Belg Suppl* 2007; Suppl:44–59
514. Cheatham ML, Malbrain ML, Kirkpatrick A, et al: Results from the International Conference of Experts on Intra-abdominal Hypertension and Abdominal Compartment Syndrome. II. Recommendations. *Intensive Care Med* 2007; 33:951–962
515. Pearson EG, Rollins MD, Vogler SA, et al: Decompressive laparotomy for abdominal compartment syndrome in children: Before it is too late. *J Pediatr Surg* 2010; 45:1324–1329
516. Amado VM, Vilela GP, Queiroz A Jr, et al: Effect of a quality improvement intervention to decrease delays in antibiotic delivery in pediatric febrile neutropenia: A pilot study. *J Crit Care* 2011; 26:103.e9–103.12
517. Cordery RJ, Roberts CH, Cooper SJ, et al: Evaluation of risk factors for the acquisition of bloodstream infections with extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* species in the intensive care unit; antibiotic management and clinical outcome. *J Hosp Infect* 2008; 68:108–115
518. Ardua MI, Mejias A, Katz KS, et al: Daptomycin therapy for invasive Gram-positive bacterial infections in children. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26:1128–1132

519. Corey AL, Snyder S: Antibiotics in 30 minutes or less for febrile neutropenic patients: A quality control measure in a new hospital. *J Pediatr Oncol Nurs* 2008; 25:208–212
520. Russell NE, Pachorek RE: Clindamycin in the treatment of streptococcal and staphylococcal toxic shock syndromes. *Ann Pharmacother* 2000; 34:936–939
521. Nathwani D, Morgan M, Masterton RG, et al; British Society for Antimicrobial Chemotherapy Working Party on Community-onset MRSA Infections: Guidelines for UK practice for the diagnosis and management of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections presenting in the community. *J Antimicrob Chemother* 2008; 61:976–994
522. Gemmell CG, Edwards DI, Fraise AP, et al; Joint Working Party of the British Society for Joint Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy, Hospital Infection Society and Infection Control Nurses Association: Guidelines for the prophylaxis and treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections in the UK. *J Antimicrob Chemother* 2006; 57:589–608
523. Cawley MJ, Briggs M, Haith LR Jr, et al: Intravenous immunoglobulin as adjunctive treatment for streptococcal toxic shock syndrome associated with necrotizing fasciitis: Case report and review. *Pharmacotherapy* 1999; 19:1094–1098
524. Rodríguez-Núñez A, Dosil-Gallardo S, Jordan I; ad hoc Streptococcal Toxic Shock Syndrome collaborative group of Spanish Society of Pediatric Intensive Care: Clinical characteristics of children with group A streptococcal toxic shock syndrome admitted to pediatric intensive care units. *Eur J Pediatr* 2011; 170:639–644
525. Paganini HR, Della Latta P, Soto A, et al: [Community-acquired *Staphylococcus aureus* bacteremia: 17 years of experience in Argentine children]. *Arch Argent Pediatr* 2010; 108:311–317
526. Tilanus AM, de Geus HR, Rijnders BJ, et al: Severe group A streptococcal toxic shock syndrome presenting as primary peritonitis: A case report and brief review of the literature. *Int J Infect Dis* 2010; 14 Suppl 3:e208–e212
527. Newland JG, Kearns GL: Treatment strategies for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in pediatrics. *Paediatr Drugs* 2008; 10:367–378
528. Barie PS, Williams MD, McCollam JS, et al; PROWESS Surgical Evaluation Committee: Benefit/risk profile of drotrecogin alfa (activated) in surgical patients with severe sepsis. *Am J Surg* 2004; 188:212–220
529. Barie PS, Hydo LJ, Shou J, et al: Efficacy and safety of drotrecogin alfa (activated) for the therapy of surgical patients with severe sepsis. *Surg Infect (Larchmt)* 2006; 7 Suppl 2:S77–S80
530. Marshall JC, Maier RV, Jimenez M, et al: Source control in the management of severe sepsis and septic shock: An evidence-based review. *Crit Care Med* 2004; 32(11 Suppl):S513–S526
531. Penington AJ, Craft RO, Tilkorn DJ: Plastic surgery management of soft tissue loss in meningococcal septicemia: Experience of the Melbourne Royal Children's Hospital. *Ann Plast Surg* 2007; 58:308–314
532. Wheeler JS, Anderson BJ, De Chalmers TM: Surgical interventions in children with meningococcal purpura fulminans—A review of 117 procedures in 21 children. *J Pediatr Surg* 2003; 38:597–603
533. Jackson MA, Colombo J, Boldrey A: Streptococcal fasciitis with toxic shock syndrome in the pediatric patient. *Orthop Nurs* 2003; 22:4–8
534. Xiao-Wu W, Herndon DN, Spies M, et al: Effects of delayed wound excision and grafting in severely burned children. *Arch Surg* 2002; 137:1049–1054
535. Haecker FM, Berger D, Schumacher U, et al: Peritonitis in childhood: Aspects of pathogenesis and therapy. *Pediatr Surg Int* 2000; 16:182–188
536. Gwynne-Jones DP, Stott NS: Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: A cause of musculoskeletal sepsis in children. *J Pediatr Orthop* 1999; 19:413–416
537. Wu MH, Tseng YL, Lin MY, et al: Surgical treatment of pediatric lung abscess. *Pediatr Surg Int* 1997; 12:293–295
538. Murphy JJ, Granger R, Blair GK, et al: Necrotizing fasciitis in childhood. *J Pediatr Surg* 1995; 30:1131–1134
539. Jaber MR, Olafsson S, Fung WL, et al: Clinical review of the management of fulminant *Clostridium difficile* infection. *Am J Gastroenterol* 2008; 103:3195–3203; quiz 3204
540. Ananthakrishnan AN: *Clostridium difficile* infection: Epidemiology, risk factors and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011; 8:17–26
541. Olivas AD, Umanskiy K, Zuckerbraun B, et al: Avoiding colectomy during surgical management of fulminant *Clostridium difficile* colitis. *Surg Infect (Larchmt)* 2010; 11:299–305
542. Ngo NT, Cao XT, Kneen R, et al: Acute management of dengue shock syndrome: A randomized double-blind comparison of 4 intravenous fluid regimens in the first hour. *Clin Infect Dis* 2001; 32:204–213
543. Willis BA, Dung NM, Loan HT, et al: Comparison of three fluid solutions for resuscitation in dengue shock syndrome. *N Engl J Med* 2005; 353:877–889
544. Dung NM, Day NP, Tam DT, et al: Fluid replacement in dengue shock syndrome: A randomized, double-blind comparison of four intravenous-fluid regimens. *Clin Infect Dis* 1999; 29:787–794
545. Booy R, Habibi P, Nadel S, et al; Meningococcal Research Group: Reduction in case fatality rate from meningococcal disease associated with improved healthcare delivery. *Arch Dis Child* 2001; 85:386–390
546. Maat M, Buysse CM, Emonts M, et al: Improved survival of children with sepsis and purpura: Effects of age, gender, and era. *Crit Care* 2007; 11:R112
547. Cruz AT, Perry AM, Williams EA, et al: Implementation of goal-directed therapy for children with suspected sepsis in the emergency department. *Pediatrics* 2011; 127:e758–e766
548. Kanter RK, Zimmerman JJ, Strauss RH, et al: Pediatric emergency intravenous access. Evaluation of a protocol. *Am J Dis Child* 1986; 140:132–134
549. Carcillo JA, Davis AL, Zaritsky A: Role of early fluid resuscitation in pediatric septic shock. *JAMA* 1991; 266:1242–1245
550. Ranjit S, Kisson N, Jayakumar I: Aggressive management of dengue shock syndrome may decrease mortality rate: a suggested protocol. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6:412–419
551. Akech S, Ledermann H, Maitland K: Choice of fluids for resuscitation in children with severe infection and shock: systematic review. *BMJ* 2010; 341:c4416
552. Santhanam I, Sangareddi S, Venkataraman S, et al: A prospective randomized controlled study of two fluid regimens in the initial management of septic shock in the emergency department. *Pediatr Emerg Care* 2008; 24:647–655
553. Ninis N, Phillips C, Bailey L, et al: The role of healthcare delivery in the outcome of meningococcal disease in children: case-control study of fatal and non-fatal cases. *BMJ* 2005; 330:1475
554. Thompson MJ, Ninis N, Perera R, et al: Clinical recognition of meningococcal disease in children and adolescents. *Lancet* 2006; 367:397–403
555. Ceneviva G, Paschall JA, Maffei F, et al: Hemodynamic support in fluid-refractory pediatric septic shock. *Pediatrics* 1998; 102:e19
556. Choong K, Bohn D, Fraser DD, et al: Vasopressin in pediatric vasodilatory shock: a multicenter randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180:632–639
557. Yildizdas D, Yapicioglu H, Celik U, et al: Terlipressin as a rescue therapy for catecholamine-resistant septic shock in children. *Intensive Care Med* 2008; 34:511–517
558. Rodríguez-Núñez A, López-Herce J, Gil-Antón J, et al: Rescue treatment with terlipressin in children with refractory septic shock: a clinical study. *Crit Care* 2006; 10:R20
559. Rodríguez-Núñez A, Oulego-Erroz I, Gil-Antón J, et al: Continuous terlipressin infusion as rescue treatment in a case series of children with refractory septic shock. *Ann Pharmacother* 2010; 44:1545–1553
560. Keeley SR, Bohn DJ: The use of inotropic and afterload-reducing agents in neonates. *Clin Perinatol* 1988; 15:467–489
561. Barton P, Garcia J, Kouatli A, et al: Hemodynamic effects of i.v. milrinone lactate in pediatric patients with septic shock. A prospective, double-blinded, randomized, placebo-controlled, interventional study. *Chest* 1996; 109:1302–1312
562. Lindsay CA, Barton P, Lawless S, et al: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of milrinone lactate in pediatric patients with septic shock. *J Pediatr* 1998; 132:329–334
563. Irazusta JE, Pretzlaff RK, Rowin ME: Amrinone in pediatric refractory septic shock: An open-label pharmacodynamic study. *Pediatr Crit Care Med* 2001; 2:24–28
564. Powell KR, Sugarman LI, Eskenazi AE, et al: Normalization of plasma arginine vasopressin concentrations when children with meningitis are given maintenance plus replacement fluid therapy. *J Pediatr* 1990; 117:515–522
565. Ringe HI, Varnholt V, Gaedicke G: Cardiac rescue with enoximone in volume and catecholamine refractory septic shock. *Pediatr Crit Care Med* 2003; 4:471–475
566. Morelli A, Donati A, Ertmer C, et al: Levosimendan for resuscitating the microcirculation in patients with septic shock: a randomized controlled study. *Crit Care* 2010; 14:R232

567. Namachivayam P, Crossland DS, Butt WW, et al: Early experience with Levosimendan in children with ventricular dysfunction. *Pediatr Crit Care Med* 2006; 7:445–448
568. Magliola R, Moreno G, Vassallo JC, et al: [Levosimendan, a new inotropic drug: experience in children with acute heart failure]. *Arch Argent Pediatr* 2009; 107:139–145
569. Harris E, Schulzke SM, Patole SK: Pentoxifylline in preterm neonates: a systematic review. *Paediatr Drugs* 2010; 12:301–311
570. Meyer DM, Jessen ME: Results of extracorporeal membrane oxygenation in children with sepsis. The Extracorporeal Life Support Organization. *Ann Thorac Surg* 1997; 63:756–761
571. Goldman AP, Kerr SJ, Butt W, et al: Extracorporeal support for intractable cardiorespiratory failure due to meningococcal disease. *Lancet* 1997; 349:466–469
572. Skinner SC, Iocono JA, Ballard HO, et al: Improved survival in venovenous vs venoarterial extracorporeal membrane oxygenation for pediatric noncardiac sepsis patients: a study of the Extracorporeal Life Support Organization registry. *J Pediatr Surg* 2012; 47:63–67
573. Domico MB, Ridout DA, Bronicki R, et al: The impact of mechanical ventilation time before initiation of extracorporeal life support on survival in pediatric respiratory failure: a review of the Extracorporeal Life Support Registry. *Pediatr Crit Care Med* 2012; 13:16–21
574. Bartlett RH: Extracorporeal support for septic shock. *Pediatr Crit Care Med* 2007; 8:498–499
575. MacLaren G, Butt W, Best D, et al: Central extracorporeal membrane oxygenation for refractory pediatric septic shock. *Pediatr Crit Care Med* 2011; 12:133–136
576. Flagg A, Danziger-Isakov L, Foster C, et al: Novel 2009 H1N1 influenza virus infection requiring extracorporeal membrane oxygenation in a pediatric heart transplant recipient. *J Heart Lung Transplant* 2010; 29:582–584
577. Kumar A, Zarychanski R, Pinto R, et al; Canadian Critical Care Trials Group H1N1 Collaborative: Critically ill patients with 2009 influenza A(H1N1) infection in Canada. *JAMA* 2009; 302:1872–1879
578. Pizarro CF, Troster EJ, Damiani D, et al: Absolute and relative adrenal insufficiency in children with septic shock. *Crit Care Med* 2005; 33:855–859
579. Riordan FA, Thomson AP, Ratcliffe JM, et al: Admission cortisol and adrenocorticotropic hormone levels in children with meningococcal disease: Evidence of adrenal insufficiency? *Crit Care Med* 1999; 27:2257–2261
580. De Kleijn ED, Joosten KF, Van Rijn B, et al: Low serum cortisol in combination with high adrenocorticotropic hormone concentrations are associated with poor outcome in children with severe meningococcal disease. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21:330–336
581. Markovitz BP, Goodman DM, Watson RS, et al: A retrospective cohort study of prognostic factors associated with outcome in pediatric severe sepsis: What is the role of steroids? *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6:270–274
582. Pizarro CF, Troster EJ: Adrenal function in sepsis and septic shock. *J Pediatr (Rio J)* 2007; 83(5 Suppl):S155–S162
583. Zimmerman JJ, Williams MD: Adjunctive corticosteroid therapy in pediatric severe sepsis: Observations from the RESOLVE study. *Pediatr Crit Care Med* 2011; 12:2–8
584. Lacroix J, Hébert PC, Hutchison JS, et al; TRIPICU Investigators; Canadian Critical Care Trials Group; Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators Network: Transfusion strategies for patients in pediatric intensive care units. *N Engl J Med* 2007; 356:1609–1619
585. Karam O, Tucci M, Ducruet T, et al; Canadian Critical Care Trials Group; PALISI Network: Red blood cell transfusion thresholds in pediatric patients with sepsis. *Pediatr Crit Care Med* 2011; 12:512–518
586. Church GD, Matthey MA, Liu K, et al: Blood product transfusions and clinical outcomes in pediatric patients with acute lung injury. *Pediatr Crit Care Med* 2009; 10:297–302
587. López-Herce Cid J, Bustinza Arriortúa A, Alcaraz Romero A, et al: [Treatment of septic shock with continuous plasmapheresis and hemodiafiltration]. *An Pediatr (Barc)* 2003; 59:491–496
588. Stegmayr BG, Banga R, Berggren L, et al: Plasma exchange as rescue therapy in multiple organ failure including acute renal failure. *Crit Care Med* 2003; 31:1730–1736
589. El-Nawawy A, Abbassy AA, El-Bordiny M, et al: Evaluation of early detection and management of disseminated intravascular coagulation among Alexandria University pediatric intensive care patients. *J Trop Pediatr* 2004; 50:339–347
590. Campanelli A, Kaya G, Ozsahin AH, et al: Purpura fulminans in a child as a complication of chickenpox infection. *Dermatology (Basel)* 2004; 208:262–264
591. Muntean W: Fresh frozen plasma in the pediatric age group and in congenital coagulation factor deficiency. *Thromb Res* 2002; 107 Suppl 1:S29–S32
592. Sánchez Miralles A, Reig Sáenz R, Marco Vera P, et al: [Abnormalities in coagulation and fibrinolysis in septic shock with purpura]. *An Esp Pediatr* 2002; 56:99–103
593. Hazelzet JA, Risseuw-Appel IM, Kornelisse RF, et al: Age-related differences in outcome and severity of DIC in children with septic shock and purpura. *Thromb Haemost* 1996; 76:932–938
594. Churchwell KB, McManus ML, Kent P, et al: Intensive blood and plasma exchange for treatment of coagulopathy in meningococemia. *J Clin Apher* 1995; 10:171–177
595. Ala FA, Greaves M, Jones J, et al: Guidelines for the use of fresh frozen plasma. British Committee for Standards in Haematology, Working Party of the Blood Transfusion Task Force. *Curr Vasc Pharmacol* 2009; 7:110–119
596. Meyer B, Hellstern P: Recommendations for the use of therapeutic plasma. *Semin Nephrol* 2008; 28:447–456
597. Fortenberry JD: Pediatric critical care management of septic shock prior to acute kidney injury and renal replacement therapy. *Semin Nephrol* 2008; 28:447–456
598. O'Shaughnessy DF, Atterbury C, Bolton Maggs P, et al; British Committee for Standards in Haematology, Blood Transfusion Task Force. Practical guidelines for the clinical use of plasma. *Thromb Res* 2002; 107(Suppl 1):S53–S57
599. Muntean W, Schramm W, Seifried E, Solheim BG: Guideline for the use of fresh-frozen plasma. Medical Directors Advisory Committee, National Blood Transfusion Council. *S Afr Med J* 1998; 88:1344–1347
600. Nguyen TC, Han YY: Plasma exchange therapy for thrombotic microangiopathies. *Organogenesis* 2011; 7:28–31
601. van Deuren M, Brandtzaeg P, van der Meer JW: Update on meningococcal disease with emphasis on pathogenesis and clinical management. *Clin Microbiol Rev* 2000; 13:144–66, table of contents
602. Scharfman WB, Tillotson JR, Taft EG, et al: Plasmapheresis for meningococemia with disseminated intravascular coagulation. *N Engl J Med* 1979; 300:1277–1278
603. van Deuren M, Santman FW, van Dalen R, et al: Plasma and whole blood exchange in meningococcal sepsis. *Clin Infect Dis* 1992; 15:424–430
604. Bjorvatn B, Bjertnaes L, Fadnes HO, et al: Meningococcal septicemia treated with combined plasmapheresis and leucapheresis or with blood exchange. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984; 288:439–441
605. Brandtzaeg P, Sirnes K, Folsland B, et al: Plasmapheresis in the treatment of severe meningococcal or pneumococcal septicemia with DIC and fibrinolysis. Preliminary data on eight patients. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 1985; 178:53–55
606. Drapkin MS, Wisch JS, Gelfand JA, et al: Plasmapheresis for fulminant meningococemia. *Pediatr Infect Dis J* 1989; 8:399–400
607. Schött U, Björnsell-Ostling E: Sonoclot coagulation analysis and plasma exchange in a case of meningococcal septicemia. *Can J Anaesth* 1995; 42:64–68
608. Mok Q, Butt W: The outcome of children admitted to intensive care with meningococcal septicemia. *Intensive Care Med* 1996; 22:259–263
609. Kumar A, Kanagasundaram NS, Collyns TA, et al: Plasma exchange and haemodiafiltration in fulminant meningococcal sepsis. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13:484–487
610. Munteanu C, Bloodworth LL, Korn TH: Antithrombin concentrate with plasma exchange in purpura fulminans. *Pediatr Crit Care Med* 2000; 1:84–87
611. Busund R, Koukline V, Utrobin U, et al: Plasmapheresis in severe sepsis and septic shock: A prospective, randomised, controlled trial. *Intensive Care Med* 2002; 28:1434–1439
612. Randolph AG: Management of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome in children. *Crit Care Med* 2009; 37:2448–2454
613. Krishnan J, Morrison W: Airway pressure release ventilation: A pediatric case series. *Pediatr Pulmonol* 2007; 42:83–88

614. Ten IS, Anderson MR: Is high-frequency ventilation more beneficial than low-tidal volume conventional ventilation? *Respir Care Clin N Am* 2006; 12:437-451
615. Rotta AT, Steinhorn DM: Is permissive hypercapnia a beneficial strategy for pediatric acute lung injury? *Respir Care Clin N Am* 2006; 12:371-387
616. Ben Jaballah N, Khaldi A, Mnif K, et al: High-frequency oscillatory ventilation in pediatric patients with acute respiratory failure. *Pediatr Crit Care Med* 2006; 7:362-367
617. Kam PC, Cardone D: Propofol infusion syndrome. *Anaesthesia* 2007; 62:690-701
618. Parke TJ, Stevens JE, Rice AS, et al: Metabolic acidosis and fatal myocardial failure after propofol infusion in children: Five case reports. *BMJ* 1992; 305:613-616
619. den Brinker M, Hokken-Koelega AC, Hazelzet JA, et al: One single dose of etomidate negatively influences adrenocortical performance for at least 24h in children with meningococcal sepsis. *Intensive Care Med* 2008; 34:163-168
620. Su F, Hammer GB: Dexmedetomidine: Pediatric pharmacology, clinical uses and safety. *Expert Opin Drug Saf* 2011; 10:55-66
621. Carcillo JA, Doughty L, Kofos D, et al: Cytochrome P450 mediated-drug metabolism is reduced in children with sepsis-induced multiple organ failure. *Intensive Care Med* 2003; 29:980-984
622. Branco RG, Garcia PC, Piva JP, et al: Glucose level and risk of mortality in pediatric septic shock. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6:470-472
623. Faustino EV, Apkon M: Persistent hyperglycemia in critically ill children. *J Pediatr* 2005; 146:30-34
624. Jeschke MG, Kulp GA, Kraft R, et al: Intensive insulin therapy in severely burned pediatric patients: A prospective randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182:351-359
625. Day KM, Haub N, Betts H, et al: Hyperglycemia is associated with morbidity in critically ill children with meningococcal sepsis. *Pediatr Crit Care Med* 2008; 9:636-640
626. Garcia Branco R, Tasker RC, Ramos Garcia PC, et al: Glycemic control and insulin therapy in sepsis and critical illness. *J Pediatr (Rio J)* 2007; 83(5 Suppl):S128-S136
627. Verhoeven JJ, den Brinker M, Hokken-Koelega AC, et al: Pathophysiological aspects of hyperglycemia in children with meningococcal sepsis and septic shock: A prospective, observational cohort study. *Crit Care* 2011; 15:R44
628. Vlasselaers D, Milants I, Desmet L, et al: Intensive insulin therapy for patients in paediatric intensive care: A prospective, randomised controlled study. *Lancet* 2009; 373:547-556
629. Foland JA, Fortenberry JD, Warshaw BL, et al: Fluid overload before continuous hemofiltration and survival in critically ill children: A retrospective analysis. *Crit Care Med* 2004; 32:1771-1776
630. Santiago MJ, López-Herce J, Urbano J, et al: Clinical course and mortality risk factors in critically ill children requiring continuous renal replacement therapy. *Intensive Care Med* 2010; 36:843-849
631. Brophy PD: Renal supportive therapy for pediatric acute kidney injury in the setting of multiorgan dysfunction syndrome/sepsis. *Semin Nephrol* 2008; 28:457-469
632. Krafte-Jacobs B, Sivit CJ, Mejia R, et al: Catheter-related thrombosis in critically ill children: Comparison of catheters with and without heparin bonding. *J Pediatr* 1995; 126:50-54
633. Pierce CM, Wade A, Mok Q: Heparin-bonded central venous lines reduce thrombotic and infective complications in critically ill children. *Intensive Care Med* 2000; 26:967-972
634. Chaibou M, Tucci M, Dugas MA, et al: Clinically significant upper gastrointestinal bleeding acquired in a pediatric intensive care unit: A prospective study. *Pediatrics* 1998; 102(4 Pt 1):933-938
635. Gauvin F, Dugas MA, Chaibou M, et al: The impact of clinically significant upper gastrointestinal bleeding acquired in a pediatric intensive care unit. *Pediatr Crit Care Med* 2001; 2:294-298
636. Sheridan RL, Yu YM, Prelack K, et al: Maximal parenteral glucose oxidation in hypermetabolic young children: A stable isotope study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1998; 22:212-216

## APÉNDICE A

### COMITÉ de recomendaciones de la campaña para sobrevivir a la sepsis de 2012

R. Phillip Dellinger, (Co-Chair); Rui Moreno (Co-Chair); Leanne Aitken,<sup>1</sup> Hussain Al Rahma,<sup>2</sup> Derek C. Angus, Dijillali Annane, Richard J. Beale, Gordon R. Bernard, Paolo Biban,<sup>3</sup> Julian F. Bion, Thierry Calandra, Joseph A. Carcillo, Terry P. Clemmer, Clifford S. Deutschman, J.V. Divatia,<sup>4</sup> Ivor S. Douglas, Bin Du,<sup>5</sup> Seitaro Fujishima, Satoshi Gando,<sup>6</sup> Herwig Gerlach, Caryl Goodyear-Bruch,<sup>7</sup> Gordon Guyatt, Jan A. Hazelzet, Hiroyuki Hirasawa,<sup>8</sup> Steven M. Hollenberg, Judith Jacobi, Roman Jaeschke, Ian Jenkins,<sup>9</sup> Edgar Jimenez,<sup>10</sup> Alan E. Jones,<sup>11</sup> Robert M. Kacmarek, Winfried Kern,<sup>12</sup> Ruth M. Kleinpell,<sup>1</sup> Shin Ok Koh,<sup>13</sup> Joji Kotani, Mitchell Levy,<sup>14</sup> Flavia Machado,<sup>15</sup> John Marini, John C. Marshall, Henry Masur, Sangeeta Mehta, John Muscedere,<sup>16</sup> Lena M. Napolitano,<sup>17</sup> Mark E. Nunnally, Steven M. Opal,<sup>18</sup> Tiffany M. Osborn,<sup>19</sup> Margaret M. Parker, Joseph E. Parrillo, Haibo Qiu,<sup>20</sup> Adrienne G. Randolph, Konrad Reinhart,<sup>21</sup> Jordi Rello, Ederlon Resende,<sup>22</sup> Andrew Rhodes,<sup>23</sup> Emanuel P. Rivers, Gordon D. Rubenfeld,<sup>24</sup> Christa A. Schorr, Jonathan E. Sevransky, Khalid Shukri,<sup>25</sup> Eliezer Silva, Mark D. Soth, Charles L. Sprung, Ann E. Thompson,<sup>26</sup> Sean R. Townsend, Jeffery S. Vender,<sup>27</sup> Jean-Louis Vincent, Steve A. Webb,<sup>28</sup> Tobias Welte,<sup>29</sup> Janice L. Zimmerman.

<sup>1</sup>World Federation of Critical Care Nurses; <sup>2</sup>Emirates Intensive Care Society; <sup>3</sup>European Society of Pediatric and Neonatal Intensive Care; <sup>4</sup>Indian Society of Critical Care Medicine; <sup>5</sup>Chinese Society of Critical Care Medicine; <sup>6</sup>Japanese Association for Acute Medicine; <sup>7</sup>American Association of Critical-Care Nurses; <sup>8</sup>Japanese Society of Intensive Care Medicine; <sup>9</sup>Society of Hospital Medicine; <sup>10</sup>World Federation of Societies of Intensive and Critical Care Medicine; <sup>11</sup>Society of Academic Emergency Medicine; <sup>12</sup>European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; <sup>13</sup>Asia Pacific Association of Critical Care Medicine; <sup>14</sup>Society of Critical Care Medicine; <sup>15</sup>Latin American Sepsis Institute; <sup>16</sup>Canadian Critical Care Society; <sup>17</sup>Surgical Infection Society; <sup>18</sup>Infectious Diseases Society of America; <sup>19</sup>American College of Emergency Physicians; <sup>20</sup>Chinese Society of Critical Care-China Medical Association; <sup>21</sup>German Sepsis Society; <sup>22</sup>Brazilian Society of Critical Care (AMIB); <sup>23</sup>European Society of Intensive Care Medicine; <sup>24</sup>American Thoracic Society; <sup>25</sup>International Pan Arab Critical Care Medicine Society; <sup>26</sup>Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators; <sup>27</sup>American College of Chest Physicians; <sup>28</sup>Australian and New Zealand Intensive Care Society; <sup>29</sup>European Respiratory Society; World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies.

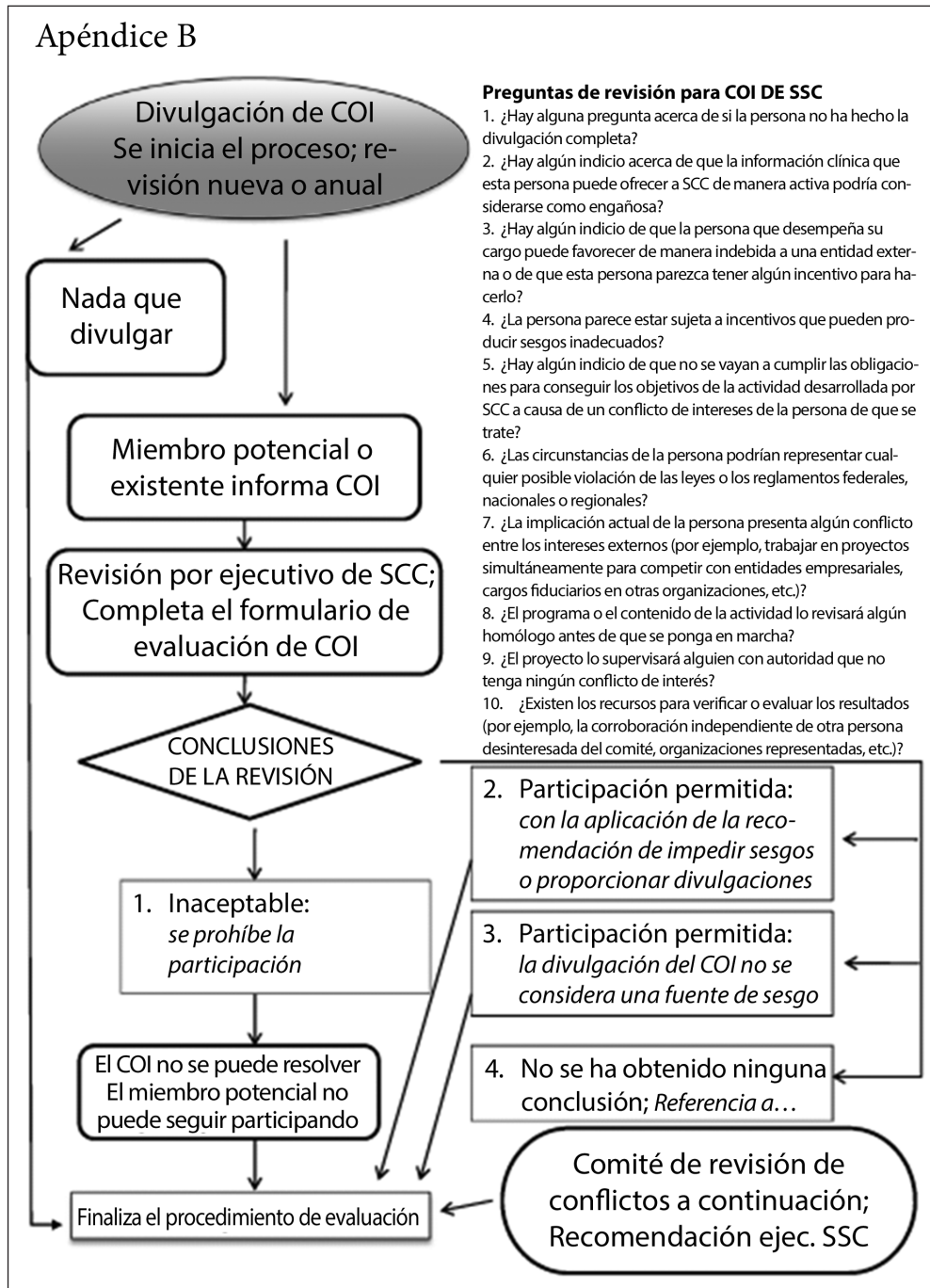
### Subgrupo pediátrico

Jan A. Hazelzet, Adrienne G. Randolph, Margaret M. Parker, Ann E. Thompson, Paolo Biban, Alan Duncan, Cristina Mangia, Niranjana Kissoon y Joseph A. Carcillo (Director).



## APÉNDICE B

### Proceso de conflictos de interés



## APÉNDICE C

### Manejo del respirador ARDSnet

Modo de control asistido—ventilación por volumen

Reducir volumen corriente a 6 ml/kg de masa corporal

Mantener la presión estable en  $< 30$  cm H<sub>2</sub>O

–Reducir el volumen corriente por debajo de 4 ml/kg del peso corporal predicho para limitar la presión estable

Mantener SaO<sub>2</sub>/SpO<sub>2</sub> entre el 88% y el 95%.

Ajuste de PEEP anticipado con varios requisitos de FiO<sub>2</sub>

FiO <sub>2</sub>	0,3	0,4	0,4	0,5	0,5	0,6	0,7	0,7	0,7	0,8	0,9	0,9	0,9	1,0
PEEP	5	5	8	8	10	10	10	12	14	14	14	16	18	20-24

Cálculo de peso corporal predicho

Hombre—  $50 + 2,3$  [altura (pulgadas) – 60] o  $50 + 0,91$  [altura (cm) – 152,4]

Mujer—  $45,5 + 2,3$  [altura (pulgadas) – > 60] o  $45,5 + 0,91$  [altura (cm) – 152,4]

SaO<sub>2</sub> = saturación de oxígeno arterial, PEEP = presión espiratoria final positiva, SpO<sub>2</sub> = saturación de oxígeno con oximetría de pulso. Adaptado de Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome.

*N Engl J Med* 2000; 342:1301–1308.

## APÉNDICE D

### Resumen de procedimientos del respirador en los grupos PEEP elevados del ensayo ALVEOLI

Procedimiento	Valor
Modo de respirador	Asistencia/control del volumen
Objetivo del volumen corriente	6ml/kg de peso corporal predicho
Objetivo de la presión estable	$\leq 30$ cm H <sub>2</sub> O
Frecuencia del respirador y objetivo de pH	6–35, ajustado para lograr pH arterial $\geq 7,30$ de ser posible
Tiempo de inspiración y expiración	1:1–1:3
Objetivo de oxigenación	
Pao <sub>2</sub>	55–80 mm Hg
SpO <sub>2</sub>	88%–95%
Desconexión	La desconexión que se intentó por medio de asistencia respiratoria cuando el nivel de oxigenación arterial es aceptable con PEEP $< 8$ cm H <sub>2</sub> O y FiO <sub>2</sub> $< 0,40$
Combinaciones permitidas de PEEP y FiO <sub>2</sub> <sup>a</sup>	
Grupo de PEEP más elevado (después de que el protocolo cambiara a niveles más elevados de PEEP)	
FiO <sub>2</sub>	0,3    0,3    0,4    0,4    0,5    0,5    0,5–0,8    0,8    0,9    1
PEEP	12    14    14    16    16    18    20    22    22    22–24

Nota: Los procedimientos del respirador completos y los criterios de idoneidad pueden consultarse en [www.ardsnet.org](http://www.ardsnet.org).

SpO<sub>2</sub> = saturación de oxihemoglobina tal como se midió con la oximetría de pulso, FiO<sub>2</sub> = fracción del oxígeno inhalado, PEEP = presión espiratoria final positiva.

<sup>a</sup>En ambos grupos de estudio (PEEP más baja y más elevada), se permitieron aumentos adicionales en PEEP a 34 cm H<sub>2</sub>O, pero no se requirieron después de que FiO<sub>2</sub> se hubiera incrementado a 1,0 de acuerdo con el protocolo.

Adaptado de Brower RG, Lanken PN, MacIntyre N, et al: Higher vs. lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome.

*N Engl J Med*. 2004; 351(4):327–336.