

# Campaña para sobrevivir a la sepsis: recomendaciones internacionales para el tratamiento de la sepsis y el choque septicémico: 2016

Andrew Rhodes, MB BS, MD(Res) (Co-chair)<sup>1</sup>; Laura E. Evans, MD, MSc, FCCM (Co-chair)<sup>2</sup>; Waleed Alhazzani, MD, MSc, FRCPC (methodology chair)<sup>3</sup>; Mitchell M. Levy, MD, MCCM<sup>4</sup>; Massimo Antonelli, MD<sup>5</sup>; Ricard Ferrer, MD, PhD<sup>6</sup>; Anand Kumar, MD, FCCM<sup>7</sup>; Jonathan E. Sevransky, MD, FCCM<sup>8</sup>; Charles L. Sprung, MD, JD, MCCM<sup>9</sup>; Mark E. Nunnally, MD, FCCM<sup>2</sup>; Bram Rochweg, MD, MSc (Epi)<sup>3</sup>; Gordon D. Rubinfeld, MD (conflict of interest chair)<sup>10</sup>; Derek C. Angus, MD, MPH, MCCM<sup>11</sup>; Djillali Annane, MD<sup>12</sup>; Richard J. Beale, MD, MB BS<sup>13</sup>; Geoffrey J. Bellinghan, MRCP<sup>14</sup>; Gordon R. Bernard, MD<sup>15</sup>; Jean-Daniel Chiche, MD<sup>16</sup>; Craig Coopersmith, MD, FACS, FCCM<sup>8</sup>; Daniel P. De Backer, MD, PhD<sup>17</sup>; Craig J. French, MB BS<sup>18</sup>; Seitaro Fujishima, MD<sup>19</sup>; Herwig Gerlach, MBA, MD, PhD<sup>20</sup>; Jorge Luis Hidalgo, MD, MACP, MCCM<sup>21</sup>; Steven M. Hollenberg, MD, FCCM<sup>22</sup>; Alan E. Jones, MD<sup>23</sup>; Dilip R. Karnad, MD, FACP<sup>24</sup>; Ruth M. Kleinpell, PhD, RN-CS, FCCM<sup>25</sup>; Younsuck Koh, MD, PhD, FCCM<sup>26</sup>; Thiago Costa Lisboa, MD<sup>27</sup>; Flavia R. Machado, MD, PhD<sup>28</sup>; John J. Marini, MD<sup>29</sup>; John C. Marshall, MD, FRCSC<sup>30</sup>; John E. Mazuski, MD, PhD, FCCM<sup>31</sup>; Lauralyn A. McIntyre, MD, MSc, FRCPC<sup>32</sup>; Anthony S. McLean, MB ChB, MD, FRACP, FJFICM<sup>33</sup>; Sangeeta Mehta, MD<sup>34</sup>; Rui P. Moreno, MD, PhD<sup>35</sup>; John Myburgh, MB ChB, MD, PhD, FANZCA, FCICM, FAICD<sup>36</sup>; Paolo Navalesi, MD<sup>37</sup>; Osamu Nishida, MD, PhD<sup>38</sup>; Tiffany M. Osborn, MD, MPH, FCCM<sup>31</sup>; Anders Perner, MD<sup>39</sup>; Colleen M. Plunkett<sup>25</sup>; Marco Ranieri, MD<sup>40</sup>; Christa A. Schorr, MSN, RN, FCCM<sup>22</sup>; Maureen A. Seckel, CCRN, CNS, MSN, FCCM<sup>41</sup>; Christopher W. Seymour, MD<sup>42</sup>; Lisa Shieh, MD, PhD<sup>43</sup>; Khalid A. Shukri, MD<sup>44</sup>; Steven Q. Simpson, MD<sup>45</sup>; Mervyn Singer, MD<sup>46</sup>; B. Taylor Thompson, MD<sup>47</sup>; Sean R. Townsend, MD<sup>48</sup>; Thomas Van der Poll, MD<sup>49</sup>; Jean-Louis Vincent, MD, PhD, FCCM<sup>50</sup>; W. Joost Wiersinga, MD, PhD<sup>51</sup>; Janice L. Zimmerman, MD, MACP, MCCM<sup>52</sup>; R. Phillip Dellinger, MD, MCCM<sup>22</sup>

<sup>1</sup>St. George's Hospital London, England, United Kingdom.

<sup>2</sup>New York University School of Medicine New York, NY.

<sup>3</sup>McMaster University Hamilton, Ontario, Canada.

<sup>4</sup>Brown University School of Medicine Providence, RI.

<sup>5</sup>Instituto di Anestesiologia e Rianimazione, Università Cattolica del Sacro Cuore, Rome, Italy.

<sup>6</sup>Vall d'Hebron University Hospital Barcelona, Spain.

<sup>7</sup>University of Manitoba Winnipeg, Manitoba, Canada.

Copyright © 2017 by the Society of Critical Care Medicine and the European Society of Intensive Care Medicine

DOI: 10.1097/CCM.0000000000002255

<sup>8</sup>Emory University Hospital Atlanta, GA.

<sup>9</sup>Hadassah Hebrew University Medical Center Jerusalem, Israel.

<sup>10</sup>Sunnybrook Health Sciences Centre Toronto, Ontario, Canada.

<sup>11</sup>University of Pittsburgh Critical Care Medicine CRISMA Laboratory Pittsburgh, PA.

<sup>12</sup>Hospital Raymond Poincare Garches, France.

<sup>13</sup>Saint Thomas Hospital London, England, United Kingdom.

<sup>14</sup>University College London Hospitals London, England, United Kingdom.

<sup>15</sup>Vanderbilt University Medical Center Nashville, TN.

<sup>16</sup>Service de Réanimation Médicale Paris, France.

<sup>17</sup>CHIREC Hospitals Braine L'Alleud, Belgium.

<sup>18</sup>Western Hospital Victoria, Australia.

<sup>19</sup>Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan.

<sup>20</sup>Vivantes-Klinikum Neukölln, Berlin, Germany.

- <sup>21</sup>Karl Heusner Memorial Hospital Belize Healthcare Partners Belize City, Belize.
- <sup>22</sup>Cooper Health System Camden, NJ.
- <sup>23</sup>University of Mississippi Medical Center Jackson, MS.
- <sup>24</sup>Jupiter Hospital Thane, India.
- <sup>25</sup>Rush University Medical Center Chicago, IL.
- <sup>26</sup>ASAN Medical Center University of Ulsan College of Medicine Seoul, South Korea.
- <sup>27</sup>Hospital de Clinicas de Porto Alegre Porto Alegre, Brazil.
- <sup>28</sup>Federal University of Sao Paulo Sao Paulo, Brazil.
- <sup>29</sup>Regions Hospital St. Paul, MN.
- <sup>30</sup>Saint Michael's Hospital Toronto, Ontario, Canada.
- <sup>31</sup>Washington University School of Medicine St. Louis, MO.
- <sup>32</sup>Ottawa Hospital Ottawa, Ontario, Canada.
- <sup>33</sup>Nepean Hospital, University of Sydney Penrith, New South Wales, Australia.
- <sup>34</sup>Mount Sinai Hospital Toronto, Ontario, Canada.
- <sup>35</sup>UCINC, Centro Hospitalar de Lisboa Central, Lisbon, Portugal.
- <sup>36</sup>University of New South Wales, Sydney, New South Wales, Australia.
- <sup>37</sup>Università della Magna Graecia Catanzaro, Italy.
- <sup>38</sup>Fujita Health University School of Medicine, Toyoake, Aich, Japan.
- <sup>39</sup>Rigshospitalet Copenhagen, Denmark.
- <sup>40</sup>Università Sapienza, Rome, Italy.
- <sup>41</sup>Christiana Care Health Services Newark, DE.
- <sup>42</sup>University of Pittsburgh School of Medicine Pittsburgh, PA.
- <sup>43</sup>Stanford University School of Medicine Stanford, CA.
- <sup>44</sup>Kaust Medical Services Thuwal, Saudi Arabia.
- <sup>45</sup>University of Kansas Medical Center Kansas City, KS.
- <sup>46</sup>Wolfson Institute of Biomedical Research London, England, United Kingdom.
- <sup>47</sup>Massachusetts General Hospital Boston, MA.
- <sup>48</sup>California Pacific Medical Center San Francisco, CA.
- <sup>49</sup>University of Amsterdam Amsterdam, Netherlands.
- <sup>50</sup>Erasmé University Hospital Brussels, Belgium.
- <sup>51</sup>University of Amsterdam, Amsterdam, Netherlands.
- <sup>52</sup>Houston Methodist Hospital, Houston, TX.

**Autor de contacto:** Andrew Rhodes, St. Georges Hospital, Londres, Reino Unido. Correo electrónico: andrewrhodes@nhs.net

Hay contenido digital complementario disponible para este artículo. Las citas directas a URL aparecen en el texto impreso y se presentan en las versiones HTML y PDF del artículo en el sitio web de la publicación.

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

Las siguientes organizaciones patrocinantes (con las personas a quienes designen formalmente como contactos) avalan estas recomendaciones: 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, Associação de Medicina Intensiva Brasileira, Australian and New Zealand Intensive Care Society, Consorcio Centroamericano y del Caribe de Terapia Intensiva, European Respiratory Society, European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, German Sepsis Society, Indian Society of Critical Care Medicine, International Pan Arab Critical Care Medicine Society, Japanese Association for Acute Medicine, Japanese Society of Intensive Care Medicine, Latin American Sepsis Institute, Scandinavian Critical Care Trials Group, Society for Academic Emergency Medicine, Society of Hospital Medicine, Surgical Infection Society, World Federation of Critical Care Nurses, World Federation of Societies of Intensive and Critical Care Medicine.

Las siguientes organizaciones no patrocinadoras (sin personas designadas formalmente como contactos) avalan estas recomendaciones: Academy of Medical Royal Colleges, Chinese Society of Critical Care Medicine, Asociación Colombiana de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo, Emirates Intensive Care Society, European Resuscitation Council, European Society of Paediatric and Neonatal Intensive Care, European Society for Emergency Medicine, Federación Panamericana e Ibérica de Medicina Crítica y Terapia Intensiva, Sociedad Peruana de Medicina Intensiva, Shock Society, Sociedad Argentina de Terapia Intensiva, World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies.

El Dr. Rhodes ha presidido anteriormente la European Society of Intensive Care Medicine. El Dr. Levy ha recibido honorarios de consulta de parte de ImmuneExpress. El Dr. Antonelli ha recibido patrocinio de parte de Pfizer, MSD, Cubist, Maquet, Drager, Toray y Baxter, y además participa en ESA y SIAARTI. El Dr. Kumar ha recibido honorarios por consultoría científica de parte de Baxter, Isomark y Opsonix sobre tecnologías de diagnóstico; también ha recibido una beca de financiación de parte de GSK para el área de investigación sobre influenza. El Dr. Ferrer Roca recibió financiamiento de parte de Estor, MSD, Astra-Zeneca y Grifols y participa en ESICM y SEMICYUC. El Dr. Sevransky es editor asociado de *Critical Care Medicine*. El Dr. Sprung recibió financiamiento de parte de Asahi Kasei Pharma America Corporation (como consultor, comité de monitoreo y seguridad de los datos) y de LeukoDx Ltd. (consultor, investigador principal de un estudio de investigación sobre los biomarcadores de la sepsis). Participa en International Sepsis Forum (como miembro de la junta directiva). El Dr. Angus recibió financiamiento de parte de Ferring Inc (honorarios de consultoría por prestar servicio en el Comité directivo del ensayo de fase 2/3 de selexpressin para choque séptico), y de parte de Ibis y Genmark (en ambos casos fueron honorarios de consultoría relacionados con las estrategias de diagnóstico en la sepsis). Ha sido editor colaborador del Journal of the American Medical Association (JAMA), ha llevado a cabo tareas de membresía en el comité para la American Thoracic Society y ha colaborado con un taller del Institute of Medicine (IOM) sobre ciencia normativa. El Dr. Angus ha prestado testimonio experto sobre casos de negligencia médica. La institución del Dr. Beale ha recibido financiación de parte de Roche (por asesoría respecto del diagnóstico de la sepsis); ha recibido financiación de parte de Quintiles (por consultoría sobre las vías para obtener la licencia de un posible tratamiento para el síndrome de dificultad respiratoria aguda [SARD]); participa en el National Institute for Clinical and Healthcare Excellence Sepsis Guideline Development Group del Reino Unido; ha prestado servicio como testigo experto y revela que con frecuencia es contactado para que preste testimonio experto en casos de la unidad de cuidados intensivos, los cuales pueden involucrar pacientes que tienen síndrome séptico y el testimonio está relacionado con las normas de atención actuales y generalmente aceptadas, y las recomendaciones formales, según se aplican actualmente dentro del Reino Unido. El Dr. Bellinghan ha recibido financiamiento de parte de Faron (por la investigación sobre el uso de interferón en lesiones pulmonares) y de parte de Athersys (relacionado con el uso de células madre en lesiones pulmonares). El Dr. Chiche recibió financiación en concepto de actividades de consultoría y honorarios por disertaciones de parte de GE Healthcare, monitoreo y soluciones de TI; recibió financiación de parte de Nestlé Healthsciences (por actividades de consultoría y honorarios) y de parte de Abbott diagnostics (por actividades de consultoría) El Dr. Coopersmith forma parte del comité de asociados de la Surgical Infection Society. El Dr. De Backer recibió financiación de parte de Edwards Healthcare, Fresenius Kabi y Grifols. El Dr. Dellinger ha brindado testimonio experto sobre supuestos casos de negligencia en la atención crítica. El Dr. French participa en el grupo de ensayos clínicos de la Intensive Care Society de Australia y Nueva Zelanda (como presidente). El Dr. Fujishima participa en la Japanese Association for Acute Medicine (como miembro de la junta, Pautas japonesas para el tratamiento de la sepsis) y en la Japanese Respiratory Society (miembro de la junta, Pautas japonesas para el tratamiento del ARDS); ha recibido financiación de parte de Asahi Kasei Co (para disertaciones). El Dr. Hollenberg participa en las Pautas sobre

intervención coronaria percutánea (PCI) y de insuficiencia cardiaca de ACC/AHA, forma parte de la junta editora de CHEST, y es el presidente de ACCP-SEEK y CHEST CV Network. El Dr. Jones participa en el American College of Emergency Physicians (ACEP) y en la Society for Academic Emergency Medicine (SAEM) y ha prestado servicio como testigo experto en varios casos. El Dr. Karnad recibió financiación de parte de Quintiles Cardiac Safety Services (como consultor) y de parte de Bharat Serum and Vaccines Ltd (como consultor). Participa en la Indian Society of Critical Care Medicine y en la Association of Physicians of India. La Dra. Kleinpell participa en la Critical Care Medicine American Board of Internal Medicine (como miembro de la junta directiva), en el Institute of Medicine of Chicago (como miembro de la junta directiva) y en la Commission on Collegiate Nursing Education (como miembro de la junta directiva). El Dr. Koh participa en la Korean Society of Critical Care Medicine, The European Society of Intensive Care Medicine y en la Korean Society of Medical Ethics. El Dr. Lisboa participa en el Instituto Latinoamericano de Sepsis (ILAS), en la Asociación Brasileña de Medicina Intensiva (AMIB) y en ESICM. La Dra. Machado participa en la Latin America Sepsis Institution (directora ejecutiva). El Dr. Marshall recibió financiamiento de parte de Member Data Safety Monitoring Committee AKPA Pharma; participa en el International Forum for Acute Care Trialists (como presidente) y en la World Federation of Societies of Intensive and Critical Care Medicine (como secretario general). El Dr. Mazuski recibió financiamiento de parte de Actavis (Allergan) (como consultor), Astra-Zeneca (como consultor), Bayer (como consultor) y de parte de Cubist (que ahora forma parte de Merck) (como consultor); ha recibido becas de investigación de parte de Astra-Zeneca, Bayer y de Merck; y participa en la Surgical Infection Society (como presidente electo y presidente del grupo de trabajo sobre las pautas para el tratamiento de la infección intraabdominal) y en el American College of Surgeons (como disertante en el congreso anual y miembro de la comisión de información médica confiable). La Dra. Mehta participa en las actividades de la American Thoracic Society (ATS). El Dr. Moreno participa en las Sociedades de Medicina Intensiva de Brasil y Portugal. La institución del Dr. Myburgh recibió becas de financiación sin restricciones, soporte de logística y reembolsos de parte de Fresenius Kabi por los gastos de viaje en los que se incurrió para llevar a cabo un ensayo aleatorizado controlado de rehidratación (estudio CHEST): 2008-2012: A\$7 600 000 (US\$ 5 000 000); beca sin restricciones de parte de Baxter Healthcare para el financiamiento parcial de un estudio observacional internacional de los patrones de rehidratación (estudio FLUID TRIPS) en 2014: A\$70 000 (US\$ 50 000); en concepto de honorarios y reembolsos por viáticos de parte de Baxter Healthcare por su participación en las reuniones de la junta asesora llevadas a cabo en Sydney (2013), París (2014) y China (2014); y una beca sin restricciones de parte de CSL Bioplasma para la financiación parcial de un estudio observacional internacional de los patrones de rehidratación (estudio FLUID TRIPS) en 2014: A\$10 000 (US\$ 7500); también participa como miembro del consejo de la World Federation of Societies of Intensive and Critical Care Medicine. El Dr. Navalesi participa en la European Respiratory Society (como director de la junta de atención respiratoria intensiva), es miembro de ESICM (European Society of Intensive Care Medicine) y de ESA (European Society of Anaesthesiology), y también forma parte del comité científico de SIAARTI (la Italian Association of Anesthesia and Intensive Care). Dr. Nishida participa en la Japanese Society of Intensive Care Medicine (como vicepresidente de las juntas ejecutivas), las pautas japonesas para el tratamiento de la sepsis y el choque séptico 2016 (Japanese Guidelines for the Management of Sepsis and Septic Shock) (como presidente), las pautas japonesas para el soporte nutricional de pacientes adultos y pediátricos en estado crítico (Japanese Guidelines for Nutrition Support Therapy in the Adult and Pediatric Critically Ill Patients) (como miembro de la junta directiva); en las pautas japonesas para el tratamiento de lesiones renales agudas (The Japanese Guidelines for the Management of Acute Kidney Injury) 2016 (como miembro de la junta directiva), en el consenso de expertos sobre la rehabilitación temprana en la atención crítica (The Expert Consensus of the Early Rehabilitation in Critical Care) (como miembro de la junta directiva), y en la Sepsis Registry Organization de Japón (como miembro). La Dra. Osborn recibió financiamiento de parte de Cheetah

(por disertaciones relacionadas con la rehidratación y el uso del monitoreo no invasivo del gasto cardíaco [NICOM]); participa en el American College of Emergency Physicians (como representante en la campaña para sobrevivir a la sepsis [SCC]), consultora para el desarrollo de una base de datos nacional, miembro del grupo de trabajo de los CDC sobre la sepsis, es consultora del Institute for Healthcare Improvement (IHI). El Dr. Perner es el editor de ICM; y su departamento ha recibido financiamiento para investigación de parte de CSL Behring y Fresenius Kabi. El Dr. Ranieri participa en ESICM. La Dra. Seckel recibió financiamiento de parte de la American Association of Critical-Care Nurses (AACN) (honorarios por disertar en la conferencia anual de 2016; AACN Online Web based Essentials of Critical Care Orientation); participa como voluntaria en la AACN, y ha prestado servicio como enlace de la AACN con las pautas de práctica clínica para ventilación mecánica en pacientes adultos con ARDS de ATS/ESICM/SCCM (CPG: Mechanical Ventilation in Adult Patients with ARDS). La Dra. Shieh participa en la Society of Hospital Medicine Faculty for Sepsis Workshop y es miembro del cuerpo docente que colabora con SHM-SCCM Moore Foundation. El Dr. Shukri participa en las actividades educativas de la Pan Arab Critical Care Society. El Dr. Simpson participa en CHEST Regent at Large (dentro de la junta directiva) y es miembro de ATS. El Dr. Singer ha recibido financiamiento de parte de Deltex Medical, Bayer, Biotest y MSD; participa en los comités de investigación y reunión de la Intensive Care Society del Reino Unido y ha brindado testimonio experto, y comenta: "Llevo a cabo trabajo médico legal (6 casos al año) como experto independiente, y en el 80 % de los casos de los casos he sido de parte de la defensa". El Dr. Thompson recibió financiación por sus servicios en ensayos de DSMB patrocinados por Ferring Pharmaceuticals, Farron Labs y Roche Genentec; también recibió financiamiento de parte de Asahi Kasei Pharma America (por tareas de consultoría), UpToDate (escribió dos capítulos sobre el diagnóstico de la embolia pulmonar) y prestó servicio como consultor pro bono para BioAegis; es miembro del comité de la American Thoracic Society para el desarrollo de las pautas de práctica clínica: ventilación mecánica en pacientes adultos con síndrome de dificultad respiratoria aguda de ATS/ ESICM/SCCM (Clinical Practice Guideline: Mechanical Ventilation in Adult Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome). El Dr. Vincent participa en la World Federation of Societies of Intensive and Critical Care Societies (como presidente) y en la Critical Care Foundation (en carácter de presidente). El Dr. Wiersinga es el tesorero del ESCMID Study Group for Bloodstream Infections and Sepsis (ESGBIS) y el Dutch Working Party on Antibiotic Policy (SWAB), Academic Medical Center, University of Amsterdam (todas son organizaciones sin fines de lucro). La Dra. Zimmerman participa en ACCP, ACP, WFSICCM y PAIF; y ha brindado testimonio experto sobre la pérdida de dedos en la coagulación intravascular diseminada (DIC), isquemia mesentérica. El Dr. Nunnally participa en SOCCA (en la junta directiva), ASA (en el comité), NYSSA, IARS y AUA. El Dr. Rochweg participa como metodólogo para ATS, ESCIM y Canadian Blood Services. El resto de los autores ha declarado que no tienen ningún tipo de posible conflicto de interés.

**Gobierno del comité de recomendaciones de la campaña para sobrevivir a la sepsis, comités ejecutivo y directivo de SSC**

<http://www.survivingsepsis.org/About-SSC/Pages/Leadership.aspx>

**Grupo de supervisión del comité de recomendaciones de SSC**

Andrew Rhodes, Laura Evans, Mitchell M. Levy

**Encargados de los grupos del comité de recomendaciones de SSC**

Massimo Antonelli (Hemodinámica), Ricard Ferrer (Tratamientos complementarios), Anand Kumar (Infecciones), Jonathan E. Sevransky (Ventilación), Charles L. Sprung (Metabólico)

**Grupo de metodología GRADE**

Waleed Alhazzani (presidente), Mark E. Nunnally, Bram Rochweg  
Para obtener más información relacionada con este artículo, envíe un correo electrónico a [andrewrhodes@nhs.net](mailto:andrewrhodes@nhs.net)

**Objetivo:** Ofrecer una actualización de las "Recomendaciones de la campaña para sobrevivir a la sepsis para el tratamiento de sepsis grave y choque septicémico: 2012".

**Diseño:** Se convocó un comité de consenso de 55 expertos de diferentes países en representación de 25 organizaciones internacionales. Los grupos nominales se formaron en reuniones internacionales clave (para aquellos miembros del comité que asistieron a la conferencia). Se desarrolló una política de conflictos de interés (COI) al inicio del proceso y se impuso a lo largo de todo el proceso. Se realizó una reunión independiente para todos los miembros que formaban parte del panel en diciembre de 2015. Las teleconferencias y los debates electrónicos entre los subgrupos y todo el comité resultaron ser una parte fundamental del desarrollo.

**Métodos:** El panel estaba compuesto por cinco secciones: hemodinámica, infecciones, tratamientos adjuntos, metabólico y ventilación. Se revisaron y actualizaron las preguntas sobre población, intervención, comparación y resultados (PICO) según fue necesario y se generaron los perfiles de evidencia. Cada subgrupo generó una lista de preguntas, buscó las mejores evidencias disponibles y, posteriormente, siguió 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 evaluar la calidad de la evidencia de "elevada" a "muy baja", y para formular recomendaciones como "sólidas" o "débiles", o declaración de mejor práctica, cuando correspondiera.

**Resultados:** El panel de recomendaciones para sobrevivir a la sepsis brindó 93 declaraciones sobre el tratamiento incipiente y la reanimación de pacientes con sepsis o choque septicémico. En total, hubo 32 recomendaciones sólidas, 39 recomendaciones débiles y 18 declaraciones de mejores prácticas. Para cuatro de las preguntas no se brindaron recomendaciones.

**Conclusiones:** Un amplio grupo de expertos internacionales ha llegado a un acuerdo sustancial respecto de muchas recomendaciones sólidas para la mejor atención de los pacientes con sepsis. Si bien una importante cantidad de aspectos de la atención tienen un respaldo relativamente débil, las recomendaciones basadas en la evidencia respecto del tratamiento agudo de la sepsis y del choque septicémico constituyen la base para lograr mejores resultados en estos pacientes críticamente enfermos con una mortalidad elevada. (*Crit Care Med* 2017; 45:486–552)

**Palabras clave:** medicina basada en la evidencia; criterios de clasificación de la valoración, el desarrollo y la evaluación de las recomendaciones (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation); recomendaciones; infección; sepsis; paquete de medidas asistenciales para la sepsis, síndrome septicémico, choque septicémico, Campaña para sobrevivir a la sepsis

## INTRODUCCIÓN

La sepsis es un trastorno orgánico potencialmente mortal provocado por una respuesta desregulada del huésped a la infección (1–3). La sepsis y el choque septicémico son problemas médicos muy importantes que cada año afectan a millones de personas en todo el mundo, y que son fatales en uno

de cada cuatro casos (y con frecuencia incluso en más) (4–6). Al igual que con los politraumatismos, el infarto agudo de miocardio o el accidente cerebrovascular, la identificación precoz y el tratamiento adecuado en las primeras horas después de que aparece la sepsis mejoran los resultados.

Las recomendaciones en este documento tienen como fin guiar a los médicos que atienden a pacientes adultos con sepsis o choque septicémico. Las recomendaciones de estas guías no pueden reemplazar la capacidad de toma de decisiones del médico cuando está ante el conjunto único de variables clínicas de un paciente. Estas recomendaciones son adecuadas para el paciente séptico dentro del entorno de un hospital. Estas recomendaciones están diseñadas para ser consideradas mejores prácticas (el comité las considera un objetivo para la práctica clínica) y no fueron creadas con el fin de representar normas asistenciales.

## METODOLOGÍA

A continuación, se presenta un resumen de las consideraciones metodológicas que fueron importantes para el desarrollo de estas recomendaciones.

## Definiciones

Cuando se estaban desarrollando estas recomendaciones, se publicaron nuevas definiciones para la sepsis y el choque septicémico (Sepsis-3). La *sepsis* ahora se define como un trastorno orgánico potencialmente mortal provocado por una respuesta desregulada del huésped a la infección. El *choque septicémico* es un subconjunto de la sepsis que incluye trastornos circulatorios y celulares/metabólicos asociados con un mayor riesgo de mortalidad (3). La definición Sepsis-3 también propuso criterios clínicos para operativizar las nuevas definiciones; sin embargo, en los estudios que se utilizaron para establecer la evidencia para estas recomendaciones, las poblaciones de pacientes se caracterizaron principalmente según la definición anterior de sepsis, sepsis grave y choque septicémico que se habían establecido en los documentos de consenso de 1991 y 2001 (7).

## Historia de estas recomendaciones

Estas recomendaciones de prácticas clínicas son una revisión de las recomendaciones de la campaña para sobrevivir a la sepsis (SSC) de 2012 para el tratamiento de la sepsis grave y el choque septicémico (8, 9). Las recomendaciones de la SSC iniciales se publicaron por primera vez en 2004 (10) y se revisaron en 2008 (11, 12) y en 2012 (8, 9). La versión actual se basa en las nuevas búsquedas de literatura que se incorporaron al manuscrito en desarrollo hasta julio de 2016. En el **Apéndice 1** se presenta un resumen de las recomendaciones de 2016. En el **Apéndice 2** se presenta una comparación de las recomendaciones de 2012 y de 2016. A diferencia de las ediciones anteriores, las recomendaciones pediátricas de la SSC se presentarán en un documento separado, que también será publicado por la Society of Critical Care Medicine (SCCM) y la European Society of Intensive Care Medicine (ESICM).

## Patrocinio

SCCM y ESICM brindaron la financiación para el desarrollo de estas recomendaciones. Además, las organizaciones patrocinantes respaldaron la participación de sus miembros.

## Selección y organización de los miembros del comité

Los miembros del comité se seleccionaron de acuerdo con su experiencia en aspectos específicos de la sepsis. Los copresidentes fueron designados por los entes directivos de SCCM y ESICM. Cada organización patrocinante designó un representante con experiencia en la sepsis. Los otros miembros del comité fueron designados por los copresidentes y el grupo de supervisión del comité de recomendaciones de SSC para equilibrar la continuidad y brindar nuevas perspectivas respecto de los miembros anteriores de los comités, así como para abordar las necesidades de contenido. Los copresidentes designaron un representante de los pacientes. El grupo de metodología GRADE brindó la experiencia metodológica.

## Desarrollo de las preguntas

El alcance de estas pautas se centra en el tratamiento precoz de los pacientes con sepsis o choque septicémico. El panel de recomendaciones estaba dividido en cinco secciones (hemodinámica, infecciones, tratamientos adjuntos, metabólico y ventilación). Las designaciones de grupo representaban las estructuras internas de trabajo del comité de recomendaciones. Los copresidentes y los encargados de grupo tuvieron la responsabilidad de elegir los temas, con comentarios del panel de recomendaciones de cada grupo. La priorización de los temas se completó a través de la discusión mediante correos electrónicos, teleconferencias y reuniones presenciales. La estructura de todas las preguntas de las recomendaciones siguió el formato PICO que describe la población, intervención, control y resultados.

Se revisaron las preguntas de la última versión de las recomendaciones de la SSC y se retuvieron aquellas que se consideraron importantes y clínicamente relevantes. Las preguntas valoradas como menos importantes o que tenían una menor prioridad para los médicos se omitieron y se agregaron nuevas preguntas que se consideraron de alta prioridad. Las discusiones y el consenso entre los líderes del panel de recomendaciones y los comentarios de los miembros del panel y el equipo de metodología de cada grupo permitieron tomar las decisiones respecto de la inclusión de las preguntas.

Se aplicó la metodología GRADE para seleccionar únicamente los resultados que se consideraron críticos desde la perspectiva del paciente (13). Todas las preguntas PICO con la evidencia que las respalda se presentan en el **Contenido digital complementario 1** (<http://links.lww.com/CCM/C322>).

## Estrategia de búsqueda

Con la ayuda de bibliotecarios profesionales, se realizó una búsqueda de literatura independiente para cada una de las

preguntas que se definieron. Los miembros del panel trabajaron con los encargados de grupos, metodólogos y bibliotecarios para identificar términos de búsqueda pertinentes que incluyeran, como mínimo, *sepsis*, *sepsis grave*, *choque septicémico*, *síndrome séptico* y *enfermedad crítica*, en combinación con las palabras claves específicas que correspondieran a la pregunta propuesta.

Para las preguntas que se abordaron en las recomendaciones de la SSC para el año 2012, se actualizó la estrategia de búsqueda desde la fecha de la última búsqueda de literatura. Para cada una de las nuevas preguntas, se realizó una búsqueda electrónica en un mínimo de dos bases de datos grandes (p. ej., Cochrane Registry, MEDLINE o EMBASE) a fin de identificar revisiones sistemáticas relevantes y ensayos clínicos aleatorizados (RCT).

## Clasificación de las recomendaciones

Los principios del sistema de clasificación de la valoración, el desarrollo y la evaluación de las recomendaciones (GRADE) se utilizaron para guiar la evaluación de la calidad de la evidencia desde "elevada calidad" a "muy baja calidad" y se utilizaron para determinar la solidez de las recomendaciones (**tablas 1 y 2**) (14). La metodología GRADE se basa en la evaluación de la evidencia según seis categorías: 1) riesgo de sesgo, 2) incoherencia, 3) carácter indirecto, 4) imprecisión, 5) sesgo de publicación y 6) otros criterios, seguida del análisis del equilibrio entre el beneficio y daño, valores y preferencias de los pacientes, costos y recursos, y viabilidad y aceptabilidad de la intervención. Las recomendaciones finales formuladas por el panel de recomendaciones se basan en la ponderación de estos factores. La evaluación GRADE de la calidad de la evidencia se presenta en la tabla 1.

Los ensayos clínicos aleatorizados comienzan como evidencia de elevada calidad que podría bajarse de categoría debido a limitaciones en algunas de las categorías antes mencionadas. Si bien los estudios observacionales (no aleatorizados) comienzan como evidencia de baja calidad, el nivel de calidad podría aumentar sobre la base de una amplia magnitud de efectos u otros factores. La metodología GRADE clasifica las recomendaciones como "sólidas" o "débiles". Los factores que afectan esta determinación se presentan en la tabla 2. El comité de recomendaciones evaluó si los efectos deseables del cumplimiento podrían compensar los efectos indeseables, y la solidez de una recomendación refleja el grado de confianza del grupo en esa evaluación de equilibrio. Por lo tanto, una recomendación sólida a favor de una intervención refleja la opinión del panel de que los efectos deseables del cumplimiento de la recomendación compensan claramente los efectos indeseables. Una recomendación débil a favor de una intervención indica la consideración de que los efectos deseables del cumplimiento de una recomendación probablemente compensarán los efectos indeseables, pero que el panel no confía en estas compensaciones, ya sea debido a que la evidencia es de baja calidad (por lo que persiste la incertidumbre respecto de los beneficios y los riesgos) o porque

**Tabla 1. Determinación de la calidad de la evidencia**

<b>Metodología subyacente</b>
1. Elevada: Ensayos clínicos aleatorizados (RCT)
2. Moderada: RCT bajados de categoría o estudios observacionales elevados
3. Baja: Estudios observacionales bien realizados con RCT
4. Muy baja: Estudios controlados bajados de categoría, opiniones de expertos u otras evidencias
<b>Factores que pueden reducir la solidez de la evidencia</b>
1. Características metodológicas de los RCT disponibles que sugieren una alta posibilidad de sesgo
2. Falta de uniformidad de los resultados, incluidos los problemas con análisis de subgrupos
3. Carácter indirecto de la evidencia (población, intervención, control, resultados o comparación diferentes)
4. Imprecisión de los resultados
5. Probabilidad elevada de sesgo en la notificación
<b>Principales factores que pueden aumentar la solidez de la evidencia</b>
1. Amplia 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

los beneficios y las desventajas están estrechamente equilibrados. Una recomendación sólida se redacta con el término "recomendamos" y las recomendaciones débiles se redactan como "sugerimos". En las ediciones anteriores de las recomendaciones SSC se utilizó un esquema alfanumérico. La **tabla 3** ofrece una comparación con el sistema de clasificación actual.

Una recomendación clasificada como sólida podría implicar que la mayoría de los pacientes aceptaría la intervención y que la mayoría de los médicos debería utilizarla en la mayor parte de las situaciones. Pueden existir circunstancias en las que una recomendación sólida no pueda o no deba seguirse para una persona debido a las preferencias de ese paciente o las características clínicas que hacen que la recomendación sea menos aplicable. Estas se describen en la **tabla 4**. Una recomendación sólida no implica una norma asistencial.

A lo largo del documento aparece una serie de declaraciones de mejores prácticas (BPS), las cuales representan recomendaciones sólidas sin clasificar y que se utilizan bajo criterios estrictos. Una BPS podría ser adecuada, por ejemplo, cuando el beneficio o el daño es inequívoco, pero cuando es difícil evaluar o resumir las evidencias por medio del método GRADE. Para la emisión de BPS se utilizaron los criterios sugeridos por el grupo de trabajo GRADE en la **tabla 5** (15).

### Proceso de votación

Después de la formulación de las declaraciones a través de discusiones en cada grupo y de la deliberación entre todos los miembros de los paneles durante las reuniones en persona en las cuales los grupos presentaron los borradores de sus declaraciones, todos los miembros del panel recibieron enlaces para encuestas creadas por medio de SurveyMonkey, Inc. (Palo Alto, CA) para indicar su acuerdo o desacuerdo (o abstención) respecto de la declaración. Para que una declaración fuera aceptada se requería la votación del 75 % de los miembros del panel con un umbral de acuerdo del 80 %. Los votantes podían brindar comentarios para que fueran considerados en la revisión de las declaraciones que no tuvieron consenso en hasta tres rondas de votación.

**Tabla 2. Factores que determinan recomendaciones sólidas en comparación con débiles**

<b>¿Qué debe considerarse?</b>	<b>Proceso recomendado</b>
Evidencia alta o moderada <i>(¿Hay 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 o similitud de valores <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 costo de una intervención en comparación con su alternativa y otros costos relacionados con la decisión (es decir, menor cantidad de recursos consumidos) más sólida será la recomendación.

**Tabla 3. Comparación de la terminología de clasificación de 2016 con descriptores alfanuméricos previos**

	Descriptor en 2016	Descriptor en 2012
Solidez	Sólida	1
	Débil	2
Calidad	Elevada	A
	Moderada	B
	Baja	C
	Muy baja	D
Recomendación sólida no clasificada	Declaración de mejor práctica	No clasificada

### Política de conflictos de intereses

No hubo comentarios de la industria para el desarrollo de las recomendaciones y ningún representante de la industria estuvo presente en ninguna de las reuniones. Ninguno de los miembros del comité de las recomendaciones recibió honorarios por su participación en el proceso de creación de las recomendaciones.

El proceso se basó exclusivamente en la divulgación personal y el grupo no hizo ningún otro intento para obtener más confirmación. Los copresidentes, el presidente de COI y los encargados de grupos llevaron a cabo este proceso a su mejor saber y entender.

En una revisión inicial, se presentaron 31 declaraciones de COI financieros y cinco declaraciones no financieras por parte de los miembros del comité, los demás no informaron COI. Los miembros de los paneles podían tener COI tanto financieros como no financieros. El subcomité de COI consideró que 11 de las declaraciones de COI declaradas no eran relevantes al proceso de contenido de las recomendaciones. Se adjudicaron quince declaraciones de COI (financieros como no financieros) por medio de un plan de gestión que requería el cumplimiento de la política de COI de SSC que limita la discusión o la

votación en cualquiera de las reuniones de comités durante las cuales se abordara contenido relacionado con su COI. Se consideró que cinco miembros tenían conflictos que se gestionaban por medio de la reasignación a otro grupo, así como a través de las restricciones anteriormente descritas para la votación de recomendaciones en aspectos de posibles COI. Se solicitó a una persona que renunciara al comité. Todos los miembros de un panel que tuvieran COI debían trabajar dentro de sus grupos con divulgación total cuando se abordara un tema respecto del cual tuvieran COI relevantes, y no se les permitió actuar como encargados de grupo. Al momento de la aprobación final del documento, se requirió una actualización de la declaración de COI. No se notificaron otros COI que requirieran mayor adjudicación.

En el Apéndice 1 se presenta un resumen de todas las declaraciones determinadas por el panel de recomendaciones. Todos los resúmenes de evidencia y los perfiles de evidencia que sirvieron como información para las recomendaciones se presentan en el **Contenido digital complementario 2** (<http://links.lww.com/CCM/C323>). Se presentan enlaces a las tablas y figuras específicas se presentan dentro del texto relevante.

## A. REANIMACIÓN INICIAL

- 1. La sepsis y el choque séptico son emergencias médicas y recomendamos iniciar el tratamiento y la reanimación inmediatamente (BPS).**
- 2. Recomendamos que, en la reanimación desde una hipoperfusión inducida por sepsis, se administren al menos 30 ml/kg de cristaloides intravenosos dentro de las primeras 3 horas (recomendación sólida, evidencia de baja calidad).**
- 3. Recomendamos que, después de la reanimación inicial con líquidos, se administren más líquidos según la reevaluación frecuente del estado hemodinámico (BPS).**

**Tabla 4. Consecuencias de la recomendación de solidez**

	Recomendación sólida	Recomendación débil
<b>Para los pacientes</b>	La mayoría de las personas en esta situación desearía los procedimientos recomendados y solo una pequeña proporción no lo haría.	La mayoría de las personas en esta situación podría desear los procedimientos sugeridos, pero muchas no lo harían.
<b>Para los médicos</b>	La mayoría de las personas deben recibir los procedimientos recomendados. El cumplimiento de esta recomendación según los lineamientos podría utilizarse como criterio de calidad o indicador de desempeño. Es poco probable que se necesiten ayudas formales para las decisiones para contribuir a que las personas tomen decisiones que coincidan con sus valores y preferencias.	Es posible que diferentes opciones sean adecuadas para los diferentes pacientes y el tratamiento debería adecuarse a las circunstancias individuales de cada paciente. Estas circunstancias pueden incluir los valores y preferencias del paciente o su familia.
<b>Para las autoridades responsables de formular políticas</b>	La recomendación se puede adaptar como una política en la mayoría de las situaciones, incluso para el uso como indicador de desempeño.	La toma de decisiones sobre políticas requerirá importantes debates y la participación de numerosas partes interesadas. Es muy probable que las políticas varíen en las diferentes regiones. Los indicadores de desempeño deberían enfocarse en el hecho de que se ha llevado a cabo una deliberación adecuada sobre las opciones de tratamiento.

**Tabla 5. Criterios para las declaraciones de mejores prácticas**

Criterios para las declaraciones de mejores prácticas	
1	¿La declaración está clara y es factible?
2	¿El mensaje es necesario?
3	¿El beneficio (o el daño) neto es innegable?
4	¿La evidencia es difícil de obtener y resumir?
5	¿El fundamento está explícito?
6	¿Es mejor que esto reciba una clasificación GRADE?

GRADE = Clasificación de la valoración, el desarrollo y la evaluación de las recomendaciones

Modificado desde Guyatt et al (15).

**Comentarios:** La revaloración debería incluir una exploración clínica completa y la evaluación de las variables fisiológicas disponibles (frecuencia cardíaca, presión arterial, saturación de oxígeno arterial, frecuencia respiratoria, temperatura, diuresis y otras variables según estén disponibles) así como otro seguimiento no invasivo o invasivo, según esté disponible.

4. **Recomendamos otras valoraciones hemodinámicas (como la evaluación de la función cardíaca) para determinar el tipo de choque si la exploración clínica no lleva a un diagnóstico claro (BPS).**
5. **Sugerimos la utilización de variables dinámicas en lugar de estáticas para predecir la respuesta a la administración de líquidos, cuando estén disponibles (recomendación débil, evidencia de baja calidad).**
6. **Recomendamos una presión arterial media (MAP) objetivo de 65 mm Hg en pacientes con choque septicémico que requieran vasopresores (recomendación sólida, evidencia de calidad moderada).**
7. **Sugerimos realizar la reanimación de manera de normalizar el lactato en pacientes con niveles elevados de lactato como un marcador de hipoperfusión tisular (recomendación débil, evidencia de baja calidad).**

**Fundamento.** La rehidratación precoz eficaz es crucial para la estabilización de la hipoperfusión tisular inducida por la sepsis o el choque septicémico. La hipoperfusión inducida por la sepsis puede manifestarse por una disfunción orgánica aguda y/o  $\pm$  presión arterial disminuida y lactato sérico aumentado. Las versiones anteriores de estas recomendaciones han indicado una reanimación protocolizada y cuantitativa, que también se conoce como tratamiento temprano guiado por objetivos (EGDT), el cual se basó en el protocolo publicado por Rivers (16). Esta recomendación describía el uso de una serie de "objetivos" que incluían la presión venosa central (CPV) y la saturación de oxígeno venoso central (ScvO<sub>2</sub>). Este método ahora se ha puesto en duda ya que no ha podido demostrar una reducción en la mortalidad en tres estudios clínicos aleatorizados, multicéntricos, amplios posteriores (17–19). No se ha asociado ningún daño a las estrategias intervencionales; por lo tanto, el uso de los objetivos previos sigue siendo seguro y todavía puede considerarse. Cabe destacar que los ensayos

más recientes incluyeron pacientes de menor gravedad (niveles iniciales de lactato más bajos, ScvO<sub>2</sub> en el valor objetivo, o por encima de este, en la admisión, y menor mortalidad en el grupo de control). Si bien ahora no se puede recomendar este protocolo sobre la base de su evidencia, los médicos que atienden a los pacientes siguen necesitando recomendaciones respecto de la forma de abordar este grupo de pacientes con alta mortalidad y morbilidad. Por lo tanto, recomendamos que estos pacientes se consideren como si tuvieran una emergencia médica que requiere valoración y tratamiento urgentes. Como parte de esto, recomendamos que la rehidratación inicial comience con 30 ml/kg de cristaloides dentro de las primeras 3 horas. Este volumen fijo de líquidos permite que los médicos inicien la rehidratación mientras obtienen información más específica sobre el paciente y mientras esperan una medición más precisa del estado hemodinámico. Si bien hay poca literatura que incluya datos controlados para respaldar este volumen de líquidos, estudios intervencionales llevados a cabo recientemente han descrito esto como una práctica habitual en las etapas iniciales de la reanimación, y la evidencia observacional respalda la práctica (20, 21). En los ensayos PROCESS y ARISE el volumen promedio de líquidos administrados antes de la aleatorización fue de aproximadamente 30 ml/kg y de aproximadamente 2 litros en el ensayo PROMISE (17–19). Muchos pacientes requerirán mayor cantidad de líquidos y, para este grupo, aconsejamos que se administren más líquidos según las mediciones hemodinámicas funcionales.

Uno de los principios más importantes que se deben comprender para el tratamiento de estos pacientes complejos es la necesidad de una medición inicial detallada y de una reevaluación constante de la respuesta al tratamiento. Esta evaluación debería comenzar con una exploración clínica completa y la valoración de las variables fisiológicas disponibles que puedan describir el estado clínico del paciente (frecuencia cardíaca, presión arterial, saturación de oxígeno arterial, frecuencia respiratoria, temperatura, diuresis y otras variables según estén disponibles). Durante estos últimos años la ecocardiografía se ha puesto a disposición de muchos médicos que atienden al paciente y esta permite una evaluación más detallada de las causas de los problemas hemodinámicos (22).

Ya no se puede seguir justificando el uso de la CPV como guía para la rehidratación (22) debido a la capacidad limitada de predecir la respuesta a la sobrecarga de líquidos cuando la CPV está dentro de un rango relativamente normal (8–12 mm Hg) (23). Lo mismo se aplica a otras mediciones estáticas de las presiones o volúmenes cardíacos izquierdos o derechos. Se han propuesto medidas dinámicas para evaluar si un paciente requiere más líquidos con el fin de mejorar el tratamiento con líquidos y estas han demostrado mejor precisión diagnóstica para predecir los pacientes que posiblemente respondan a una sobrecarga de líquidos al aumentar el volumen sistólico. Estas técnicas incluyen la elevación pasiva de las piernas, mediciones de sobrecarga de líquidos respecto del volumen sistólico, o las variaciones en la presión sistólica, la presión diferencial o el



volumen sistólico a los cambios en la presión intratorácica inducida por la ventilación mecánica (24). Realizamos una revisión de cinco estudios sobre el uso de la variación en la presión diferencial para predecir la respuesta a la sobrecarga de líquidos en pacientes con sepsis o choque septicémico que demostró una sensibilidad de 0.72 (CI del 95 %, 0.61–0.81) y una especificidad de 0.91 (CI del 95 %, 0.83–0.95); la calidad de la evidencia fue baja debido a la imprecisión y al riesgo de sesgo (**Contenido digital complementario 3**, <http://links.lww.com/CCM/C324>) (24). Un estudio multicéntrico reciente demostró el uso limitado de los monitores de función cardíaca durante la administración de líquidos en la unidad de cuidados intensivos (ICU). Incluso cuando los datos sobre el uso de estos monitores en el departamento de emergencias son insuficientes, la disponibilidad de los dispositivos y la aplicabilidad de los parámetros a todas las situaciones puede afectar el uso habitual de índices dinámicos (22, 25).

La presión arterial media (MAP) es la presión que impulsa la perfusión tisular. Si bien la perfusión de los órganos críticos como el cerebro o los riñones puede estar protegida de la hipotensión sistémica mediante la autorregulación de la perfusión regional, por debajo de un umbral de la MAP, la perfusión se vuelve linealmente dependiente de la presión arterial. En un ensayo realizado en un único centro (26), el ajuste de la dosis de norepinefrina de 65 a 75 y 85 mm Hg elevó el índice cardíaco (de  $4.7 \pm 0.5$  a  $5.5 \pm 0.6$  l/min/m<sup>2</sup>) pero no alteró el flujo urinario, los niveles arteriales de lactato, la provisión y el consumo de oxígeno, la PCO<sub>2</sub> de la mucosa gástrica, la velocidad de sedimentación de eritrocitos ni el flujo capilar de la piel. Otro ensayo realizado en un único centro (27) comparó, en el choque septicémico tratado con norepinefrina, el ajuste de la dosis para mantener la MAP en 65 mm Hg en comparación con el alcance de 85 mm Hg. En este ensayo, el método en la MAP elevada aumentó el índice cardíaco de 4.8 (3.8–6.0) a 5.8 (4.3–6.9) l/min/m<sup>2</sup> pero no afectó la función renal, los niveles arteriales de lactato ni el consumo de oxígeno. Un tercer ensayo realizado en un único centro (28) detectó una microcirculación mejorada, según se evaluó mediante la densidad de los vasos sublinguales y la inclinación ascendente de la saturación de oxígeno tenar después de una prueba de oclusión, al ajustar la dosis de norepinefrina a una MAP de 85 mm Hg en comparación con 64 mm Hg. Solo un ensayo multicéntrico que comparó el ajuste de la dosis de norepinefrina para alcanzar una MAP de 65 mm Hg versus 85 mm Hg tuvo como resultado primario la mortalidad (29). No hubo una diferencia en la mortalidad a los 28 días (36.6 % en el grupo de objetivo más alto y 34.0 % en el grupo de objetivo bajo) o 90 días (43.8 % en el grupo de objetivo alto y 42.3 % en el grupo de objetivo bajo). Alcanzar una MAP de 85 mm Hg provocó un riesgo significativamente mayor de arritmia, pero el subgrupo de pacientes con hipertensión crónica diagnosticada previamente tuvo una menor necesidad de tratamiento renal sustitutivo (RRT) con esta MAP más alta. Un ensayo piloto realizado recientemente con 118 pacientes con choque septicémico (30) sugirió que, en el subgrupo de pacientes mayores de 75 años, se redujo la mortalidad al intentar alcanzar

una MAP de 60–65 mm Hg versus una de 75–80 mm Hg. La calidad de la evidencia fue moderada (**Contenido digital complementario 4**, <http://links.lww.com/CCM/C325>) debido a cálculos imprecisos (intervalos de confianza amplios). Como resultado, las consecuencias deseables de apuntar a una MAP de 65 mm Hg (menor riesgo de fibrilación auricular, dosis más bajas de vasopresores y mortalidad similar) llevó a una recomendación sólida que respalda una MAP objetivo inicial de 65 mm Hg respecto de objetivos de MAP más elevadas. Cuando se obtiene una mejor comprensión del estado de los pacientes, este objetivo se debe individualizar a las circunstancias que correspondan.

El lactato sérico no es una medición directa de la perfusión tisular (31). Los aumentos en los niveles de lactato sérico pueden representar hipoxia tisular, glucólisis aeróbica acelerada provocada por la estimulación excesiva de los receptores  $\beta$ -adrenérgicos u otras causas (p. ej., fallo hepático). Independientemente del origen, el aumento de los niveles de lactato se asocia a peores desenlaces clínicos (32). Dado que el lactato es una prueba de laboratorio habitual con técnicas prescritas para su medición, puede servir como un sustituto más objetivo para la perfusión tisular en comparación con la exploración física o la diuresis. Cinco ensayos clínicos aleatorizados (647 pacientes) han evaluado la reanimación guiada por lactato de pacientes con choque septicémico (33–37). Se ha observado una importante reducción en la mortalidad en la reanimación guiada por lactato en comparación con la reanimación sin monitoreo de lactato (riesgo relativo [RR] 0.67; CI del 95 %, 0.53–0.84; baja calidad). No hubo evidencia de diferencias en la duración de la estancia en la ICU (media de diferencia –1.51 días; CI del 95 %, –3.65 a 0.62; baja calidad). Otros dos metanálisis de los 647 pacientes que participaron en estos ensayos demostraron evidencias moderadas de una reducción en la mortalidad cuando se utilizó una estrategia precoz de depuración de lactato, en comparación con la atención habitual (no especificada) o con la estrategia de normalización de ScvO<sub>2</sub> (38, 39).

## B. DETECCIÓN SISTÉMICA DE SEPSIS Y MEJORA DEL DESEMPEÑO

### 1. Recomendamos que los hospitales y sistemas hospitalarios cuenten con un programa de mejora del desempeño para la sepsis, que incluya la detección sistémica de la sepsis en pacientes en estado crítico, de alto riesgo (BPS).

**Fundamento.** Los esfuerzos de mejora del desempeño para la sepsis se asocian a mejores desenlaces clínicos de los pacientes (40). Los programas de mejora del desempeño para la sepsis deberían, idealmente, contar con representación de múltiples profesionales (médicos, personal de enfermería, farmacéuticos, fisioterapeutas respiratorios, nutricionistas, administradores) con interesados de todas las principales disciplinas

representados en el desarrollo y la implementación. Los programas exitosos deben incluir el desarrollo y la implementación de un protocolo, evaluación de métricas objetivo, obtención de datos y comentarios continuos para facilitar la mejora continua del desempeño (41). Además de los esfuerzos de educación continua tradicionales para llevar las recomendaciones a la práctica clínica, los esfuerzos de traducción de conocimientos pueden ser valiosos para la promoción del uso de evidencia de calidad elevada para la modificación de comportamientos (42).

Los programas de mejora del desempeño para la sepsis podrían apuntar a un reconocimiento más incipiente de la sepsis por medio de un esfuerzo formal de detección sistemática y el tratamiento mejorado de los pacientes una vez que se los ha identificado como septicémicos. Debido a que la falta de reconocimiento evita el tratamiento oportuno, la detección sistemática de la sepsis se asocia a un tratamiento más rápido (43, 44). Cabe destacar que la detección sistemática de la sepsis se ha asociado a una disminución de la mortalidad en varios estudios (20, 45). La implementación de un conjunto central de recomendaciones ("paquete") ha sido una de las bases de los programas de mejora del desempeño para la sepsis que buscan mejorar el tratamiento (46). Se debe tener en cuenta que los paquetes de SSC se han desarrollado en forma independiente de las recomendaciones, en conjunto con una asociación educativa y de mejora con el Institute for Healthcare Improvement (46). El National Quality Forum, con sede en los Estados Unidos, junto con las agencias normativas del sistema sanitario de los Estados Unidos han adoptado los paquetes de SSC que se basan en recomendaciones previas para comunicación pública. Con el fin de alinearse con la evidencia que ha surgido y los esfuerzos nacionales de los Estados Unidos, los paquetes de SSC fueron revisados en 2015.

Si bien los detalles específicos varían mucho entre los diferentes programas, el tema común es impulsar la mejora en el cumplimiento de los paquetes para la sepsis y las recomendaciones prácticas, como SSC (8). Un metanálisis de 50 estudios observacionales demostró que los programas de mejora del desempeño se asociaron a un aumento significativo en el cumplimiento de los paquetes de SSC y a una reducción en la mortalidad (cociente de probabilidades [OR] 0.66; CI del 95 %, 0.61–0.72) (47). A la fecha, el estudio más grande revisó la relación entre el cumplimiento de los paquetes de SSC (basados en las recomendaciones de 2014) y la mortalidad. Se examinó un total de 29 470 pacientes en 218 hospitales en los Estados Unidos, Europa y América del Sur en un periodo de 7.5 años (21). Se observó una mortalidad más baja en los hospitales que tenían un cumplimiento más alto. La mortalidad hospitalaria general disminuyó un 0.7 % por cada 3 meses que un hospital participó en la SSC, asociada a una disminución del 4 % en la duración de la estancia por cada 10 % de mejora en el cumplimiento de los paquetes. Este beneficio también se ha demostrado a través de un amplio espectro geográfico. Un estudio de 1794 pacientes de 62 países con sepsis grave (que ahora se denomina "sepsis" después de la definición Sepsis-3) (1) o choque septicémico demostró una reducción de 36 %–Critical Care Medicine

40 % en la probabilidad de muerte en el hospital con el cumplimiento de los paquetes SSC para 3 o 6 horas (48). Esta recomendación cumplía con los criterios previamente especificados para una BPS. Los detalles específicos de los métodos de mejora del desempeño variaron mucho entre los estudios; por lo tanto, no se podía recomendar un método único para la mejora del desempeño (**Contenido digital complementario 5**, <http://links.lww.com/CCM/C326>).

## C. DIAGNÓSTICO

- 1. Recomendamos la obtención de cultivos microbiológicos de rutina adecuados (incluso de sangre) antes de comenzar el tratamiento antibiótico en pacientes con sospecha de sepsis o choque septicémico si esto no demorara sustancialmente el inicio de los antibióticos (BPS).**

**Comentarios: Los cultivos microbiológicos de rutina adecuados siempre incluyen al menos dos conjuntos de cultivos de sangre (para aerobios y anaerobios).**

**Fundamento.** La esterilización de los cultivos puede ocurrir en el plazo de minutos a horas después de la primera dosis del antibiótico adecuado (49, 50). La obtención de cultivos antes de la administración de antibióticos aumenta significativamente la obtención de cultivos, lo que facilita la identificación de un patógeno. Al aislar un organismo infeccioso es posible la disminución gradual del tratamiento antibiótico primero en el momento de identificación y posteriormente cuando se obtienen las susceptibilidades. La disminución gradual del tratamiento antibiótico es un pilar de los programas de gestión de antibióticos y se asocia a microorganismos menos resistentes, menos efectos secundarios y costos más bajos (51). Varios estudios retrospectivos han sugerido que la obtención de cultivos antes del tratamiento antibiótico se asocia a un mejor desenlace clínico (52, 53). De manera similar, en varios estudios observacionales, la disminución gradual también se ha asociado a una supervivencia mejorada (54, 55). El deseo de obtener cultivos antes del inicio del tratamiento antibiótico debe equilibrarse con el riesgo de mortalidad que implica la demora de un tratamiento clave en los pacientes críticos con sospecha de sepsis o choque septicémico que tengan un importante riesgo de muerte (56, 57).

Recomendamos la obtención de los cultivos de sangre antes del inicio del tratamiento antibiótico si la obtención pudiera realizarse oportunamente. Sin embargo, la relación riesgo/beneficio favorece la administración rápida de antibióticos si no fuera logísticamente posible obtener los cultivos en forma oportuna. Por lo tanto, en pacientes con sospecha de sepsis o choque septicémico, se deben obtener cultivos microbiológicos de rutina adecuados antes del inicio del tratamiento antibiótico de todos los sitios que se consideren fuentes posibles de infección si esto no provocara una demora sustancial en el inicio de los antibióticos. Esto puede incluir

sangre, líquido cefalorraquídeo, orina, heridas, secreciones respiratorias y otros líquidos corporales, pero habitualmente no incluye muestras que requieran procedimientos invasivos como broncoscopias o cirugías abiertas. La decisión sobre los sitios de los cuales se deben obtener cultivos requiere una consideración cuidadosa de parte del equipo de tratamiento. Se desaconseja realizar "cultivos completos" de todos los sitios desde donde podrían llegar a obtenerse muestras (a menos que el origen de la sepsis no sea clínicamente aparente), debido a que esta práctica puede provocar el uso inadecuado de antibióticos (58). Si los antecedentes o la exploración clínica indican claramente un origen anatómico específico de la infección, por lo general no es necesario realizar cultivos de otros sitios (salvo de sangre). Sugerimos un periodo de 45 minutos como ejemplo de lo que no se consideraría una demora importante para el inicio del tratamiento antibiótico mientras se obtienen los cultivos.

Se recomienda obtener dos conjuntos de cultivos de sangre (para aerobios y anaerobios) antes del inicio de cualquier tratamiento antibiótico en todos los pacientes en los que se sospeche sepsis (59). Todos los cultivos de sangre necesarios pueden extraerse al mismo tiempo, en la misma ocasión. No se ha demostrado que la obtención de cultivos en sangre mejore con las extracciones secuenciales ni cuando coinciden con los picos de temperatura (60, 61). Los detalles sobre los métodos apropiados para extraer y transportar las muestras de los cultivos de sangre se enumeran en otras recomendaciones (61, 62).

En los pacientes posiblemente septicémicos que tengan un catéter intravascular (que esté implantado por > 48 horas) en quienes el lugar de infección no sea clínicamente aparente o exista una sospecha de infección asociada al catéter intravascular, se debe obtener al menos un cultivo de sangre del catéter (junto con cultivos de sangre periférica). Esto se lleva a cabo para contribuir al diagnóstico de una infección sanguínea posiblemente relacionada con el catéter. Los datos respecto de la utilidad del diferencial de tiempo hasta la positividad del cultivo de sangre (es decir, un cultivo de sangre de volumen equivalente obtenido desde el dispositivo de acceso vascular con resultado positivo más de 2 horas antes del cultivo de sangre periférica) son incongruentes para sugerir que el dispositivo de acceso vascular sea el origen de la infección (63–65). Es importante destacar que la obtención de cultivos de sangre desde un catéter intravascular en el caso de una posible infección del dispositivo no excluye la opción de extraer el catéter (especialmente los catéteres no tunelizados) inmediatamente después.

En los pacientes en quienes no se sospeche una infección asociada al catéter y en quienes se sospeche otro sitio de infección clínica, se debe obtener al menos un cultivo de sangre periférica (de los dos o más que se requieren). Sin embargo, no se puede hacer ningún tipo de recomendación respecto de los lugares desde dónde se deberían extraer los otros cultivos. Las opciones incluyen: a) que todos los cultivos se extraigan periféricamente por medio de venopunción, b) que los cultivos

se obtengan por medio de cada dispositivo intravascular por separado, pero no por medio de vías múltiples del mismo catéter intravascular, o c) que los cultivos se extraigan a través de vías múltiples en un dispositivo intravascular (66–70).

En el futuro cercano, los métodos de diagnóstico moleculares pueden ofrecer el potencial de diagnosticar infecciones con mayor rapidez y precisión que las técnicas actuales. Sin embargo, se han descrito diferentes tecnologías, la experiencia clínica sigue siendo limitada y se requiere de validación adicional antes de recomendar estos métodos como un complemento o como reemplazo de las técnicas de cultivos de sangre habituales (71–73). Además, es probable que la prueba de susceptibilidad requiera el aislamiento y la prueba directa de patógenos viables para el futuro predecible.

## D. TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO

### 1. Recomendamos iniciar el tratamiento intravenoso con antibióticos tan pronto como sea posible después de la confirmación de la sepsis y el choque septicémico y en el plazo máximo de una hora (recomendación sólida, evidencia de calidad moderada; la clasificación GRADE se aplica a ambas afecciones).

**Fundamento.** La rapidez de administración es central para el efecto benéfico de los antibióticos adecuados. En presencia de sepsis o choque septicémico, cada hora de retraso en la administración de los antibióticos adecuados se asocia a un aumento medible en la mortalidad (57, 74). Además, varios estudios demuestran un efecto adverso de las mayores demoras sobre los criterios de valoración secundarios (p. ej., duración de la estancia (75), lesión renal aguda (76), lesión pulmonar aguda (77) y lesión orgánica evaluada mediante la puntuación de la evaluación de fallo orgánico por sepsis (SOFA) (78). A pesar de un metanálisis de mayormente estudios de baja calidad que no pudieron demostrar el beneficio del tratamiento antibiótico rápido, los estudios más amplios y de mejor calidad respaldan la administración de antibióticos apropiados tan pronto como sea posible en los pacientes con sepsis, con o sin choque septicémico (57, 74, 79–81). La mayoría de los estudios que se incluyeron dentro del metanálisis fueron de baja calidad debido a la cantidad de deficiencias, como el tamaño pequeño del estudio, el uso de un índice de tiempo inicial de un momento arbitrario como la llegada a la sala de emergencias, y la indexación del desenlace clínico a la demora en el tiempo hasta la administración del primer antibiótico (independientemente de la actividad contra el patógeno putativo) (82, 83). Otros estudios negativos que no se incluyeron en este metanálisis se ponen en duda ya que equiparan las bacteriemias a la sepsis (según la definición actual que incluye el fallo orgánico) y al choque septicémico (84–87). Muchos de estos estudios también se ponen en duda ya que indexan las demoras en la obtención de variables fácilmente accesibles, pero no fisiológicas como la hora de extracción del cultivo de sangre inicial (un evento que puede ser muy variable en el momento de ocurrencia).

Si bien los datos disponibles sugieren que la administración tan pronto como sea posible de antibióticos adecuados por vía intravenosa después del diagnóstico de la sepsis o el choque septicémico ofrece desenlaces clínicos óptimos, se recomienda una hora como objetivo mínimo razonable. Sin embargo, no se ha evaluado adecuadamente la factibilidad de alcanzar este objetivo en forma sistemática. Las consideraciones prácticas, por ejemplo, las dificultades relacionadas con la identificación precoz de los pacientes o las complejidades operativas en la cadena de provisión de fármacos representan variables mal estudiadas que podrían afectar el alcance de este objetivo. Una serie de factores del paciente y organizacionales parecen afectar las demoras en los antibióticos (88).

Para acelerar el tratamiento antibiótico adecuado a nivel de la institución es necesario comenzar con una evaluación de las causas de la demora (89). Esto puede incluir una frecuencia altamente inaceptable en la falta de reconocimiento de la posible existencia de sepsis o choque septicémico y del inicio de tratamiento antibiótico empírico inadecuado (p. ej., como consecuencia de la falta de apreciación del potencial de resistencia microbiana o uso previo reciente de tratamiento antibiótico en un paciente dado). Además, pueden encontrarse factores administrativos o logísticos (que con frecuencia se solucionan con facilidad) que no se han reconocido adecuadamente o que se han subvalorado. Las soluciones posibles a las demoras en el inicio del tratamiento antibiótico incluyen el uso de pedidos "inmediatos" (stat) o que incluyen plazos de tiempo mínimos en pedidos antibióticos, el abordaje de las demoras en la obtención de cultivos de sangre y de los sitios de infección antes de la administración de antibióticos y la administración secuencial de antibióticos de manera óptima o el uso de la administración simultánea de los antibióticos principales, así como la mejora de las deficiencias en la cadena de provisión. La mejora de la comunicación entre el personal médico, de farmacia y de enfermería también puede ser muy beneficiosa.

La mayoría de los problemas se pueden abordar mediante iniciativas de mejora de la calidad que incluyen conjuntos de órdenes definidas. Si los agentes antibióticos no pueden mezclarse y administrarse rápidamente desde la farmacia, una estrategia adecuada para asegurar la administración rápida es establecer una provisión de fármacos premezclados para situaciones urgentes. Muchos antibióticos pierden la estabilidad si se los mezcla previamente en una solución. Este problema debe considerarse en las instituciones que dependen de soluciones premezcladas para la disponibilidad rápida antibiótica. Al momento de elegir el tratamiento antibiótico, los médicos deben estar al tanto de que algunos agentes antibióticos (especialmente los betalactámicos) tienen la ventaja de ser administrados sin riesgos como infusión en bolo o rápida, mientras que otros requieren infusiones más lentas. Si el acceso vascular es limitado y se debe realizar la infusión de muchos agentes diferentes, los fármacos que se puede administrar como infusión en bolo o rápida pueden ofrecer una ventaja para alcanzar rápidamente niveles terapéuticos para la dosis inicial.

Si bien el establecimiento de un acceso vascular y el inicio de una rehidratación agresiva son muy importantes para el tratamiento de pacientes con sepsis o choque septicémico, la infusión intravenosa rápida de agentes antibióticos también es una prioridad. Esto puede requerir otros puertos de acceso vascular. El acceso intraóseo, que se puede establecer en forma rápida y confiable (incluso en adultos), se puede utilizar para administrar rápidamente las dosis iniciales de cualquier antibiótico (90, 91). Además, las preparaciones intramusculares están aprobadas y disponibles para varios betalactámicos de primera línea, incluso imipenem y cilastatina, cefepima, ceftriaxona y ertapenem. Otros betalactámicos de primera línea también se pueden administrar exitosamente por vía intramuscular en situaciones de emergencia si los accesos vascular o intraóseo no estuvieran disponibles, aunque falta la aprobación normativa para la administración intramuscular de estos fármacos (92–94). No se ha estudiado la absorción y distribución intramuscular de algunos de estos agentes en enfermedades graves, por lo que este tipo de administración solo debe considerarse si no fuera posible establecer un acceso vascular oportunamente.

2. **Recomendamos un tratamiento empírico de amplio espectro con uno o más antibióticos para los pacientes que se presentan con sepsis o choque septicémico a fin de cubrir todos los patógenos probables (incluso la cobertura bacteriana, y potencialmente fúngica o viral) (recomendación sólida, evidencia de calidad moderada).**
3. **Recomendamos reducir el tratamiento antibiótico empírico una vez que se identifique el patógeno y las sensibilidades y/o se observe la mejoría clínica adecuada (BPS).**

**Fundamento.** El inicio de un tratamiento antibiótico adecuado (es decir, con actividad contra el o los patógenos causantes) es una de las facetas más importantes del tratamiento eficaz de las infecciones potencialmente mortales que provocan la sepsis y el choque septicémico. La falta de inicio de un tratamiento empírico adecuado en pacientes con sepsis y choque septicémico se asocia a un aumento importante en la morbilidad y en la mortalidad (79, 95–97). Además, aumenta la probabilidad de que una infección bacteriana gramnegativa progrese a choque septicémico (98). Consecuentemente, la selección inicial del tratamiento antibiótico debe ser lo suficientemente amplia para cubrir a todos los patógenos probables. La elección del tratamiento antibiótico empírico depende de temas complejos relacionados con los antecedentes del paciente, el estado clínico y los factores epidemiológicos locales. Los principales factores relacionados con el paciente incluyen la naturaleza del síndrome clínico/lugar de infección, las enfermedades subyacentes concomitantes, fallos orgánicos crónicos, medicamentos, dispositivos permanentes, la presencia de inmunosupresión u otras formas de inmunodepresión, infección o colonización

conocida reciente con patógenos específicos y la recepción de antibióticos dentro de los tres meses anteriores. Además, la ubicación del paciente al momento de la adquisición de la infección (es decir, la comunidad, institución de atención crónica, hospital de atención aguda), la prevalencia de patógenos locales y los patrones de susceptibilidad de los patógenos locales comunes tanto en la comunidad como en el hospital deben considerarse para la elección del tratamiento. También se deben considerar las posibles intolerancias a fármacos y las toxicidades.

Los patógenos más comunes que provocan el choque septicémico son bacterias gramnegativas, grampositivas y microorganismos bacterianos combinados. La candidiasis invasiva, los síndromes de choque tóxico y una serie de patógenos poco habituales se debe considerar en pacientes determinados. Ciertas afecciones específicas ponen al paciente en riesgo de patógenos atípicos o resistentes. Por ejemplo, los pacientes neutropénicos están en riesgo de un amplio rango de potenciales patógenos, incluso especies de bacilos gramnegativos y *Candida* resistentes. Los pacientes que adquieren infecciones intrahospitalarias son más propensos a la sepsis con *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA) y *Enterococci* resistente a vancomicina.

Históricamente, los pacientes en estado crítico con infección fulminante no se han considerado un subgrupo único comparable con los pacientes neutropénicos para los fines de la selección del tratamiento antibiótico. No obstante, los pacientes en estado crítico con sepsis grave y choque septicémico, al igual que los pacientes neutropénicos, se caracterizan por diferencias perceptibles respecto del paciente infectado típico las cuales afectan la estrategia de tratamiento antibiótico óptima. Principalmente entre estas diferencias está la predisposición a la infección con organismos resistentes y un marcado aumento en la frecuencia de muerte y otros desenlaces clínicos adversos si hubiera una falla en el inicio rápido del tratamiento antibiótico eficaz.

La selección de una pauta óptima de administración de antibióticos empíricos en la sepsis y el choque septicémico es una de las principales determinantes del desenlace clínico. La supervivencia puede reducirse hasta cinco veces en el choque septicémico tratado con una pauta empírica que no alcance a cubrir el patógeno causal (95). Debido a la elevada mortalidad que se asocia a un tratamiento inicial inadecuado, las pautas de administración empíricas deberían pecar de una excesiva inclusividad. Sin embargo, la elección de pautas de administración de antibióticos empíricos en pacientes con sepsis y choque septicémico es compleja y no puede reducirse a una simple tabla. Se deben evaluar y utilizar varios factores para determinar la pauta de administración de antibióticos adecuada en cada centro médico y para cada paciente. Entre estos factores se incluyen:

a) La ubicación anatómica de la infección con respecto al perfil típico del patógeno y las propiedades de los antibióticos individuales que pueden penetrar en esa ubicación.

- b) Los patógenos prevalentes en la comunidad, el hospital e incluso la sala del hospital.
- c) Los patrones de resistencia de aquellos patógenos prevalentes.
- d) La presencia de deficiencias inmunitarias específicas como la neutropenia, esplenectomía, infección por VIH mal controlada y defectos adquiridos o congénitos de las inmunoglobulinas, o función o producción de complementos o leucocitos.
- e) La edad y las comorbilidades del paciente incluso la enfermedad crónica (p. ej., diabetes) y la disfunción orgánica crónica (p. ej., fallo renal o hepático), la presencia de dispositivos invasivos (p. ej., vías venosas centrales o catéter urinario) que puedan afectar la defensa frente a las infecciones.

Además, el médico debe evaluar los factores de riesgo de infección con patógenos multirresistentes incluso la estancia prolongada en hospitales o centros de atención crónica, el uso reciente de antibióticos, hospitalizaciones previas y colonización o infección previas con organismos multirresistentes. La aparición de enfermedades de mayor gravedad (p. ej., choque septicémico) puede estar intrínsecamente asociada a una probabilidad más elevada de colonias aisladas resistentes debido a la selección en la falta de respuesta a antibióticos anteriores.

Debido a la cantidad de variables que se deben evaluar, no es posible hacer una recomendación respecto de una pauta de administración específica para la sepsis y el choque septicémico. Se dirige al lector a las recomendaciones que brindan posibles pautas de administración basadas en el área anatómica de infección o los defectos inmunitarios específicos (67, 99–109).

Sin embargo, se pueden hacer sugerencias generales. Dado que la mayoría de los pacientes con sepsis grave y choque septicémico tiene una o más formas de inmunodepresión, la pauta de administración empírica inicial debe ser lo suficientemente amplia para cubrir a la mayor parte de los patógenos aislados en las infecciones asociadas a la atención médica. Con mayor frecuencia, se utiliza un fármaco carbapenémico de amplio espectro (p. ej., meropenem, imipenem, cilastatina o doripenem) o una combinación de penicilina de rango extendido e inhibidores de los betalactámicos (p. ej., piperacilina y tazobactam o ticarcilina y clavulanato). Sin embargo, también se pueden utilizar varias cefalosporinas de tercera generación o superiores, especialmente como parte de una pauta de administración que incluya varios fármacos. Obviamente, las pautas de administración pueden (y deben) modificarse según la ubicación anatómica de la infección si esta fuera aparente y por el conocimiento de la flora microbiológica local.

A menudo se requiere el tratamiento con múltiples fármacos para asegurar un espectro inicial suficientemente amplio de cobertura empírica. Los médicos deben estar al tanto del riesgo de resistencia a los betalactámicos y fármacos carbapenémicos de amplio espectro entre los bacilos

gramnegativos en algunas comunidades y entornos sanitarios. Se recomienda agregar un agente gramnegativo complementario a la pauta de administración empírica de los pacientes en estado crítico con riesgo elevado de infección con dichos patógenos multirresistentes (p. ej., *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, etc.) para aumentar la probabilidad de administración de al menos un agente activo (110). De manera similar, en situaciones de un riesgo significativo para otros patógenos resistentes o atípicos, se justifica el agregado de un agente específico para el patógeno para ampliar la cobertura. Se puede utilizar vancomicina, teicoplanina u otro agente anti-MRSA cuando existan factores de riesgo para MRSA. Un riesgo importante de infección con las especies de *Legionella* exige el agregado de un macrólido o una fluoroquinolona.

Al elegir un tratamiento inicial, los médicos también deben considerar si las especies de *Candida* son patógenos probables. Los factores de riesgo para las infecciones invasivas por *Candida* incluyen estado de inmunodepresión (neutropenia, quimioterapia, trasplante, diabetes mellitus, insuficiencia hepática crónica, insuficiencia renal crónica), dispositivos vasculares invasivos prolongados (catéteres de hemodiálisis, catéteres venosos centrales), nutrición parenteral absoluta, pancreatitis necrotizante, cirugía mayor reciente (especialmente abdominal), administración prolongada de antibióticos de amplio espectro, admisión prolongada en el hospital o la ICU, infección micótica reciente y colonización en múltiples sitios (111, 112). Si el riesgo de sepsis por *Candida* es suficiente para justificar el tratamiento antimicótico empírico, la selección del agente específico debe adaptarse a la gravedad de la enfermedad, el patrón local de las especies de *Candida* más prevalentes y cualquier exposición reciente a fármacos antimicóticos. Se prefiere el uso empírico de una equinocandina (anidulafungina, micafungina o caspofungina) en la mayoría de los pacientes con enfermedad grave, especialmente en aquellos con choque septicémico, que han sido tratados recientemente con otros agentes antimicóticos, o si se sospecha la infección por *Candida glabrata* o *Candida krusei* desde datos de cultivos previos (100, 105). Las triazolas son aceptables en pacientes hemodinámicamente estables, menos graves que no hayan tenido exposición previa a triazol y en quienes no se haya confirmado la colonización con especies resistente a los antimicóticos azoles. Las formulaciones liposomales de la amfotericina B son una alternativa razonable a las equinocandinas en pacientes con intolerancia o toxicidad a las equinocandinas (100, 105). El conocimiento de los patrones de resistencia locales a los agentes antimicóticos debería guiar la selección de los fármacos hasta la recepción de los resultados de las pruebas de susceptibilidad micótica, de estar disponibles. Las evaluaciones de diagnóstico rápidas por medio de ensayos con  $\beta$ -D-glucanos o de reacción en cadena de la polimerasa para minimizar los tratamientos inadecuados anti-*Candida* pueden tener un creciente papel de respaldo. Sin embargo, el valor predictivo negativo de dichas evaluaciones no es lo suficientemente alto para justificar la dependencia en estas pruebas para la toma de decisiones primarias.

Se puede obtener una cobertura empírica superior con el uso de antibiogramas locales y específicos para unidades (113, 114) o a través de la consulta con un especialista en enfermedades infecciosas (115–117). En los casos en los que haya incertidumbre respecto del tratamiento antibiótico adecuado para un paciente determinado, se justifica una consulta con un especialista en enfermedades infecciosas. En algunas circunstancias, la participación precoz de especialistas en enfermedades infecciosas puede mejorar los desenlaces clínicos (p. ej., bacteriemia por *S aureus*) (113–115).

Si bien la restricción de antibióticos es una estrategia importante para reducir tanto la resistencia a los patógenos como los costos, no es una estrategia adecuada para el tratamiento inicial de esta población de pacientes. Los pacientes con sepsis y choque septicémico generalmente justifican un tratamiento empírico de amplio espectro hasta que se defina el organismo causante y sus susceptibilidades antibióticas. En ese punto, el alcance de la cobertura debería restringirse al eliminar los antibióticos innecesarios y al reemplazar los agentes de amplio espectro por agentes más específicos (118). Sin embargo, si los cultivos relevantes tienen un resultado negativo, la restricción empírica de la cobertura basada en una buena respuesta clínica es adecuada. Se sugiere la colaboración con programas de administración de antibióticos para asegurar las elecciones adecuadas y la disponibilidad rápida de antibióticos eficaces para el tratamiento de pacientes septicémicos.

En las situaciones en las que se identifique un patógeno, se debe implementar la reducción gradual al agente más eficaz en el caso de las infecciones más graves. Sin embargo, en aproximadamente un tercio de los pacientes con sepsis no se identifica el patógeno causante (95, 119). En algunos casos, esto puede deberse a que las recomendaciones no indican la obtención de cultivos (p. ej., sepsis abdominal adquirida en la comunidad con perforación intestinal) (108). En otros, los cultivos pueden haberse obtenido después de la administración de un tratamiento antibiótico. Además, en un análisis a posteriori dentro de un estudio se adjudicó casi la mitad de los pacientes con sospecha de sepsis a la falta de infección o como representantes solo de una "posible" sepsis (120). Debido al riesgo adverso que presenta la continuación innecesaria de tratamiento antibiótico para la sociedad y la persona, recomendamos una reducción gradual cuidadosa de los antibióticos sobre la base de la mejoría clínica adecuada, incluso si los cultivos tienen un resultado negativo. Cuando se determina que no hay presencia de infección, el tratamiento antibiótico debe interrumpirse oportunamente para minimizar la posibilidad de que el paciente se infecte con un patógeno resistente a antibióticos o presente un efecto adverso relacionado con el fármaco. Por lo tanto, las decisiones respecto de la continuación, la reducción o la interrupción del tratamiento antibiótico deben tomarse sobre la base de la consideración y la información clínica.

#### **4. Desalentamos la profilaxis antibiótica sistémica prolongada en pacientes con estados inflamatorios**

### **graves de origen no infeccioso (p. ej., pancreatitis grave, quemaduras) (BPS).**

**Fundamento.** Una respuesta inflamatoria sistémica sin infección no exige un tratamiento antibiótico. Algunos ejemplos de afecciones que pueden presentar signos inflamatorios agudos sin infección incluyen la pancreatitis grave y las quemaduras extensas. Se debe evitar el tratamiento antibiótico sistémico prolongado en ausencia de sospecha de infección para minimizar la posibilidad de que el paciente se infecte con un patógeno resistente a antibióticos o presente un efecto adverso relacionado con el fármaco.

Si bien en el pasado se ha recomendado el uso profiláctico de antibióticos sistémicos para la pancreatitis necrotizante grave, las recomendaciones recientes sugieren este método (121). El punto de vista actual está respaldado por metanálisis que demuestran la ausencia de una ventaja clínica de los antibióticos profilácticos que pudiera compensar los efectos adversos a largo plazo (122). De manera similar, en el pasado se ha utilizado profilaxis antibiótica sistémica prolongada para los pacientes con quemaduras graves. Sin embargo, los metanálisis recientes sugieren un beneficio clínico cuestionable para este método (123, 124). Las recomendaciones actuales para el tratamiento de quemaduras no respaldan la profilaxis antibiótica prolongada (101). Es difícil resumir la evidencia debido a la diversidad de la población. La calidad de la evidencia fue baja para la mortalidad en la pancreatitis (122) y baja para las quemaduras; por lo tanto, consideramos que esta recomendación está mejor abordada como una BPS, en la cual es inverosímil la alternativa de la administración de antibióticos sin indicadores de infección (122–124). A pesar de nuestra recomendación en contra del uso de profilaxis antibiótica sistémica prolongada generalmente, una profilaxis breve de este tipo para procedimientos invasivos específicos puede ser adecuada. Además, si hubiera una sospecha fuerte de sepsis o choque septicémico concurrentes en pacientes con un estado inflamatorio grave de origen no infeccioso (a pesar del solapamiento de las presentaciones clínicas), se recomienda el tratamiento antibiótico.

### **5. Recomendamos optimizar las estrategias de administración de dosis de antibióticos sobre la base de los principios de farmacocinética/farmacodinámica y las propiedades específicas del fármaco en pacientes con sepsis y choque septicémico (BPS).**

**Fundamento.** La optimización temprana de la farmacocinética de los antibióticos puede mejorar el desenlace clínico de los pacientes con infección grave. Se deben hacer varias consideraciones al momento de determinar la administración de dosis óptima para los pacientes en estado crítico con sepsis y choque septicémico. Estos pacientes tienen notables diferencias respecto del paciente típico con infección que afectan la estrategia de tratamiento antibiótico óptimo. Estas diferencias incluyen una mayor frecuencia de disfunción hepática y renal, una elevada prevalencia de trastorno inmunitario no reconocido

y una predisposición a la infección provocada por organismos resistentes. Quizás lo más importante con respecto al inicio de la administración de dosis de antibióticos empíricos es un aumento del volumen de distribución de la mayoría de los antibióticos, en parte debido a la expansión rápida del volumen extracelular como consecuencia de la rehidratación agresiva. Esto provoca una frecuencia inesperadamente elevada de niveles farmacológicos subóptimos con varios antibióticos en pacientes con sepsis y choque septicémico (125–128). La atención temprana de la administración de dosis de antibióticos adecuados es central para mejorar el desenlace clínico dado el marcado aumento en la mortalidad y otros desenlaces adversos que ocurren si no se inicia rápidamente un tratamiento eficaz. En estos pacientes, el tratamiento antibiótico siempre debe iniciarse con una alta dosis completa de carga final de cada agente utilizado.

Los distintos antibióticos tienen objetivos plasmáticos diferentes para los desenlaces clínicos óptimos. En los aminoglucósidos, la falta de alcance de los objetivos plasmáticos máximos en la dosis inicial se ha asociado con un fracaso clínico (129). En forma similar, las concentraciones plasmáticas mínimas de vancomicina iniciales inadecuadas (respecto de la concentración mínima inhibitoria [MIC] de patógenos) se han asociado a fracaso clínico en infecciones MRSA graves (130) como neumonía intrahospitalaria (131) y choque septicémico (132). La tasa de éxito clínico para el tratamiento de las infecciones graves está relacionada con niveles máximos en sangre más altos (respecto del MIC de patógenos) de las fluoroquinolonas (neumonía intrahospitalaria y otras infecciones graves) (133–135) y aminoglucósidos (bacteriemias gramnegativas, neumonía intrahospitalaria y otras infecciones graves) (129, 136). Para los betalactámicos, las mayores curas clínicas y microbiológicas parecen estar asociadas a una mayor duración de las concentraciones plasmáticas por encima del MIC de patógenos, especialmente en los pacientes en estado crítico (137–140).

La estrategia de administración de dosis óptima para los aminoglucósidos y las fluoroquinolonas implica la optimización de las concentraciones plasmáticas máximas del fármaco. Para los aminoglucósidos, esto se puede obtener con mayor facilidad con la administración de dosis una vez al día (5–7 mg/kg por día de un equivalente a la gentamicina). La administración de dosis una vez al día produce una eficacia clínica que es al menos comparable con las pautas de administración de varias veces al día, con una posible reducción de la toxicidad renal (141, 142). La administración de aminoglucósidos una vez al día se utiliza para pacientes con función renal preservada. Los pacientes con función renal levemente disminuida en forma crónica deben recibir una dosis diaria equivalente pero, habitualmente, tendrían un periodo más prolongado (de hasta 3 días) antes de la siguiente dosis. Esta pauta de administración no se debería utilizar en pacientes con función renal gravemente disminuida en quienes la depuración de aminoglucósidos puede tardar varios días. En este contexto, la determinación de las concentraciones de aminoglucósidos está destinada más que nada a asegurar que las concentraciones

mínimas sean lo suficientemente bajas para minimizar la posibilidad de toxicidad renal. En el caso de las fluoroquinolonas, un método que optimice la dosis dentro de un rango no tóxico (p ej., ciprofloxacina, 600 mg cada 12 horas o levofloxacina, 750 mg cada 24 horas, suponiendo una función renal preservada) debería brindar la mayor probabilidad de una respuesta microbiológica y clínica favorable (127, 143, 144).

La vancomicina es otro antibiótico cuya eficacia depende, al menos en forma parcial, de la concentración. Varias autoridades recomiendan la administración de dosis hasta un objetivo mínimo de 15–20 mg/l para maximizar la probabilidad de alcanzar los objetivos farmacodinámicos adecuados, mejorar la penetración tisular y optimizar los desenlaces clínicos (145–147). Se recomienda la revisión de las concentraciones mínimas antes de la dosis. Para la sepsis y el choque septicémico, se sugiere una dosis intravenosa de carga de 25–30 mg/kg (basada en el peso corporal real) a fin de alcanzar rápidamente la concentración mínima objetivo. Una dosis de carga de 1 mg de vancomicina no llegará a alcanzar los niveles terapéuticos iniciales en un importante subconjunto de pacientes. De hecho, en pacientes en estado crítico, se justifica el uso de dosis de carga de los antibióticos con bajos volúmenes de distribución (teicoplanina, vancomicina, colistina) para alcanzar más rápidamente los niveles de concentración terapéuticos del fármaco debido al volumen extracelular ampliado en estos pacientes relacionado con la expansión de volumen posterior a la rehidratación (148–152). También se recomiendan las dosis de carga para los betalactámicos que se administran como infusión continua o extendida para acelerar la acumulación del fármaco hasta alcanzar las concentraciones terapéuticas (153). Cabe destacar que la dosis de carga requerida para cualquier antibiótico no se ve afectada por las alteraciones en la función renal, aunque esto puede afectar la frecuencia de la administración o la dosis diaria total.

Para los betalactámicos, la correlación de la farmacodinámica principal con la respuesta clínica y microbiológica es el tiempo que la concentración plasmática del fármaco está por encima del MCI del patógeno respecto del intervalo de dosis ( $T > MIC$ ). Un  $T > MIC$  del 60 % con frecuencia es suficiente para permitir una buena respuesta clínica en la enfermedad de leve a moderada. Sin embargo, en las infecciones graves como la sepsis, la respuesta óptima se puede alcanzar con un  $T > MIC$  del 100 % (139). La forma más simple de aumentar el  $T > MIC$  es utilizar una mayor frecuencia de administración de dosis (considerando una dosis diaria total idéntica). Por ejemplo, en las infecciones graves, la piperacilina/tazobactam se pueden administrar en dosis de 4.5 g cada 8 horas o en dosis de 3.375 g cada 6 horas y, si todos los factores fueran idénticos, la última pauta posológica lograría un  $T > MIC$  más alto. Anteriormente sugerimos que las dosis iniciales de betalactámicos se administren como infusión en bolo o rápida para alcanzar las concentraciones terapéuticas en sangre rápidamente. Sin embargo, después de una dosis inicial, algunas autoridades recomiendan una infusión extendida del fármaco durante varias horas (que aumenta el  $T > MIC$ ) en lugar de los 30 minutos habituales (154, 155). Además, algunos

metanálisis sugieren que la infusión extendida/continua de betalactámicos puede ser más eficaz que la infusión rápida intermitente, especialmente para los organismos relativamente resistentes en pacientes en estado crítico con sepsis (140, 156–158). Un metanálisis reciente de datos individuales de pacientes desde ensayos aleatorizados controlados que comparan la infusión continua de betalactámicos respecto de la intermitente en pacientes en estado crítico con sepsis grave demostró un efecto protector independiente para el tratamiento continuo después del ajuste de otros correlatos de desenlace clínico (140).

Si bien la mayor parte de la evidencia respalda las estrategias de administración de dosis de antibióticos optimizadas farmacocinéticamente en pacientes en estado crítico con sepsis o choque septicémico, esto es difícil de lograr a nivel individual sin un rango más amplio de opciones de determinación rápida de concentraciones que las que están disponibles actualmente (es decir, vancomicina, teicoplanina y aminoglucósidos). El grupo objetivo de pacientes septicémicos en estado crítico muestra una variedad de perturbaciones fisiológicas que modifican significativamente la farmacocinética de los antibióticos. Estas perturbaciones incluyen la hemodinámica inestable, mayor gasto cardíaco, mayor volumen extracelular (volumen de distribución marcadamente aumentado), perfusión hepática y renal variable (que afectan la depuración del fármaco) y unión alterada del fármaco debido a la reducción de la albúmina sérica (159). Además, el aumento de la depuración renal es un fenómeno que se ha descrito hace poco que puede provocar una disminución en los niveles séricos del antibiótico en las fases iniciales de la sepsis (160–162). Estos factores dificultan la evaluación individual de la pauta posológica en pacientes en estado crítico. Sobre la base de los estudios con determinación de concentraciones farmacológicas, la administración de dosis insuficientes (especialmente en las etapas iniciales del tratamiento) es frecuente en pacientes septicémicos en estado crítico, pero también se ha observado toxicidad farmacológica (como irritación del sistema nervioso central con betalactámicos y daño renal con colistina) (163–166). Estos problemas exigen que se hagan esfuerzos para ampliar el acceso a métodos de determinación de concentraciones de fármacos para múltiples antibióticos para los pacientes en estado crítico con sepsis.

**6. Sugerimos una politerapia empírica (con al menos dos antibióticos de diferentes clases antibióticas) dirigida a los patógenos bacterianos más probables para el tratamiento inicial del choque septicémico (recomendación débil, evidencia de baja calidad).**

**Comentarios:** Los lectores deben revisar la tabla 6 para conocer las definiciones de tratamiento empírico, dirigido/definitivo, de amplio espectro, politerapia y con múltiples fármacos antes de leer esta sección.



**7. No recomendamos el uso habitual de politerapia para el tratamiento prolongado de la mayoría de las demás infecciones graves, incluso bacteriemia y sepsis sin choque septicémico (recomendación débil, evidencia de baja calidad).**

**Comentarios:** Esto no impide el uso de tratamiento con múltiples fármacos para ampliar la actividad antibiótica.

**8. No recomendamos el uso de politerapia para el tratamiento habitual de sepsis neutropénica/bacteriemia (recomendación sólida, evidencia de calidad moderada).**

**Comentarios:** Esto no impide el uso de tratamiento con múltiples fármacos para ampliar la actividad antibiótica.

**9. Si inicialmente se utiliza politerapia para el choque septicémico, recomendamos la reducción gradual de la dosis con la interrupción de la politerapia dentro de los primeros días en respuesta a la mejoría clínica o la evidencia de la resolución de la infección. Esto se aplica tanto para la politerapia dirigida (para las infecciones con cultivos positivos) como para el tratamiento empírico (para las infecciones con cultivos negativos) (BPS).**

*Fundamento.* En consideración de la creciente frecuencia de la resistencia de los patógenos a los tratamientos antibióticos en muchas partes del mundo, a menudo se requiere el uso de un tratamiento inicial con múltiples fármacos para garantizar un espectro de cobertura adecuadamente amplio para las primeras etapas del tratamiento empírico. El uso de tratamiento con múltiples fármacos para estos fines en las infecciones graves es bien comprendido.

La frase "politerapia" dentro del contexto de estas recomendaciones connota el uso de dos clases diferentes de antibióticos (generalmente un betalactámico con una fluoroquinolona, aminoglucósido o macrólido) para un único patógeno putativo que se espera que sea sensible a ambos, especialmente para los fines de acelerar la eliminación del patógeno. El término no se utiliza cuando el objetivo de una estrategia con múltiples fármacos es ampliar estrictamente el rango de actividad antibiótica (p. ej., vancomicina agregada a ceftazidima, metronidazol agregado a un aminoglucósido o una equinocandina agregada a un betalactámico).

Un análisis emparejado por propensión y un metanálisis o análisis de metarregresión han demostrado que la politerapia produce una supervivencia más alta en pacientes en estado crítico con un elevado riesgo de muerte, especialmente en aquellos con choque septicémico (167, 168). Un estudio de metarregresión (167) sugirió un beneficio de la politerapia en pacientes con un riesgo de mortalidad superior al 25 %. De manera similar, varios estudios observacionales han mostrado

un beneficio respecto de la supervivencia en los pacientes muy enfermos (169–172). Sin embargo, el análisis de metarregresión antes mencionado también sugirió la posibilidad de un mayor riesgo de mortalidad con la politerapia en pacientes de bajo riesgo (riesgo de mortalidad < 15 %) sin choque septicémico (167). Un ensayo controlado sugiere que, al utilizar carbapenem como tratamiento empírico en una población de bajo riesgo de infección con microorganismos resistentes, el agregado de una fluoroquinolona no mejora los desenlaces clínicos del paciente (173). Sin embargo, una revisión más rigurosa de los resultados demuestra hallazgos que coinciden con la metarregresión mencionada anteriormente (con una tendencia beneficiosa en el choque septicémico con una ausencia de beneficio en la sepsis sin choque septicémico). A pesar de la evidencia general a favor de la politerapia en el choque septicémico, no hay evidencia directa disponible proveniente de RCT con una potencia estadística adecuada para validar este método en forma definitiva. Sin embargo, en escenarios clínicos de enfermedad grave (en particular en el choque septicémico), varios días de politerapia es biológicamente factible y es probable que sea clínicamente útil (152, 167, 168) incluso si no hay evidencia definitiva que demuestre una mejoría en el desenlace clínico de la bacteriemia y la sepsis sin choque septicémico (174, 175). Por lo tanto, emitimos una recomendación débil basada en evidencia de baja calidad.

Una serie de estudios observacionales recientes y algunos ensayos prospectivos pequeños también respaldan la politerapia inicial en pacientes determinados con patógenos específicos (p. ej., infección grave por neumococos, patógenos gramnegativos multirresistentes) (172, 176–182). Desafortunadamente, en la mayoría de los casos y hasta que estén disponibles técnicas rápidas de detección clínica de patógenos, el patógeno causal se desconoce al momento de la presentación. Por lo tanto, la especificación de una politerapia para patógenos identificados específicos es útil únicamente si se considera una politerapia dirigida más prolongada. Además, con respecto a los patógenos multirresistentes, tanto los estudios individuales como los metanálisis producen resultados variables según el patógeno y el escenario clínico (179–184). Puede ser útil realizar una consulta con un especialista en enfermedades infecciosas si se sospecha la presencia de patógenos multirresistentes. Un área de amplio consenso sobre el uso de una forma específica de politerapia es para el síndrome de choque tóxico por estreptococos, para el cual los modelos animales y la experiencia clínica no controlada demostraron una ventaja para la supervivencia con la penicilina y clindamicina, la última como un inhibidor transcripcional de los superantígenos de exotoxinas pirogénicas (109, 185, 186).

A pesar de la evidencia que sugiere el beneficio de la politerapia en el choque septicémico, no se ha demostrado que este método sea eficaz para el tratamiento prolongado de la mayoría de las otras infecciones graves, incluso la bacteriemia y la sepsis sin choque septicémico (168, 174, 175). El término

**Tabla 6. Terminología importante para las recomendaciones antibióticas**

<i>Tratamiento empírico</i>	Tratamiento inicial que comienza cuando todavía no se ha identificado definitivamente el patógeno microbiológico. El tratamiento empírico puede ser con un único fármaco, politerapia, de amplio espectro o con múltiples fármacos.
<i>Tratamiento dirigido/definitivo</i>	Tratamiento dirigido a un patógeno específico (generalmente después de la identificación microbiológica). El tratamiento dirigido/definitivo puede ser con un único fármaco o politerapia, pero no está destinado a ser de amplio espectro.
<i>Tratamiento de amplio espectro</i>	El uso de uno o más agentes antibióticos con la intención específica de ampliar el rango de los posibles patógenos cubiertos, generalmente durante el tratamiento empírico (p. ej., piperacilina/tazobactam, vancomicina y anidulafungina, cada uno utilizado para cubrir un grupo diferente de patógenos). El tratamiento de amplio espectro es, generalmente, empírico dado que el objetivo habitual es asegurar la cobertura antibiótica con al menos un fármaco cuando haya incertidumbre sobre el posible patógeno. En ocasiones, el tratamiento de amplio espectro puede continuarse en la fase de tratamiento dirigido/definitivo si se aíslan múltiples patógenos.
<i>Tratamiento con múltiples fármacos</i>	El tratamiento con múltiples antibióticos para brindar una cobertura de amplio espectro para el tratamiento empírico (es decir, cuando se desconoce el patógeno) o para posiblemente acelerar la eliminación del patógeno (politerapia) con respecto a un patógeno específico en donde este esté confirmado o se sospeche (es decir, tanto para el tratamiento dirigido como para el empírico). Este término, por lo tanto, incluye la politerapia.
<i>Politerapia</i>	El uso de múltiples antibióticos (generalmente con diferentes clases de mecanismos) con la intención específica de cubrir los patógenos confirmados o sospechados con más de un antibiótico (p. ej., piperacilina/tazobactam y un aminoglucósido o fluoroquinolona para patógenos gramnegativos) para acelerar la eliminación del patógeno en lugar de ampliar la cobertura antibiótica. Otras aplicaciones propuestas de la politerapia incluyen la inhibición de la producción de toxinas bacterianas (p. ej., clindamicina con betalactámicos para el choque tóxico por estreptococo) o los posibles efectos inmunomoduladores (macrólidos con un betalactámico para la neumonía neumocócica).

"tratamiento prolongado" incluye el tratamiento empírico extendido para infecciones con cultivos negativos y el tratamiento dirigido/definitivo extendido cuando se identifica un patógeno. En el caso de neutropenia en ausencia de choque septicémico, los estudios que utilizan antibióticos modernos de amplio espectro sugieren coherentemente que, si bien el tratamiento con múltiples fármacos para ampliar la cobertura de patógenos (p. ej., para incluir a las especies de *Candida*) puede ser útil, la politerapia con betalactámicos y un aminoglucósido para los fines de acelerar la eliminación de los patógenos no es beneficiosa en pacientes con enfermedad más leve, de "menor riesgo" (187). Una politerapia de este tipo incluso para pacientes neutropénicos de "alto riesgo" (incluso con inestabilidad hemodinámica y fallo orgánico) con sepsis tiene un apoyo irregular entre varios grupos de expertos internacionales (106, 188). Se enfatiza que este punto de vista en contra de la politerapia para un único patógeno en cualquier forma de infección neutropénica no descarta el uso de tratamiento con múltiples fármacos para los fines de ampliar el espectro del tratamiento antibiótico.

Existen datos de calidad elevada limitados sobre la reducción gradual del tratamiento antibiótico para las infecciones graves indicada por el resultado clínico (189). No se ha estudiado la reducción gradual precoz de los tratamientos antibióticos en el contexto de la politerapia como se describe en el presente. Sin embargo, estudios observacionales han demostrado que la reducción gradual precoz del tratamiento con múltiples fármacos se asocia a desenlaces clínicos superiores o equivalentes en la sepsis y el choque septicémico (54, 190–192); a pesar de esto, al menos un estudio ha indicado un

aumento en la frecuencia de superinfección y una estancia en la ICU más prolongada (192). Además del beneficio institucional con respecto a la limitación de un causante de resistencia antibiótica, la reducción gradual precoz también puede resultar beneficiosa para el paciente individual (193–195). Si bien los datos no son completamente congruentes, en términos generales, se favorece un método que enfatiza la reducción gradual precoz al momento de utilizar politerapia.

Si bien existe un importante consenso sobre la necesidad de una reducción gradual precoz de la politerapia, no hay acuerdos sobre los criterios precisos para iniciarla. Entre los métodos utilizados por los miembros del panel está la reducción gradual basada en: a) la evolución clínica (resolución del choque septicémico, disminución en la necesidad de vasopresores, etc.), b) resolución de la infección según la indiquen los biomarcadores (especialmente la procalcitonina), y c) una duración relativamente fija de la politerapia. Esta falta de consenso sobre los criterios de reducción gradual para la politerapia refleja la falta de datos sólidos que aborden este problema (independientemente de los datos de procalcitonina relacionados con la reducción gradual general).

**10. Sugerimos que una duración de 7 a 10 días para el tratamiento antibiótico es adecuada para la mayoría de las infecciones graves asociadas con sepsis y choque septicémico (recomendación débil, evidencia de baja calidad).**

**11. Sugerimos ciclos de tratamiento de mayor duración en pacientes que tienen una respuesta clínica lenta, focos de infección imposibles de drenar, bacteriemia con S**

***aureus*, algunas infecciones víricas o fúngicas o deficiencias inmunológicas, incluyendo neutropenia (recomendación débil, evidencia de baja calidad).**

**12. Sugerimos que los ciclos más breves son adecuados en algunos pacientes, especialmente en aquellos con una resolución clínica rápida después de un control eficaz del origen de la sepsis intraabdominal o urinaria y en aquellos con pielonefritis anatómicamente no complicada (recomendación débil, evidencia de baja calidad).**

**13. Recomendamos la evaluación diaria para la reducción gradual del tratamiento antibiótico en pacientes con sepsis y choque septicémico (BPS).**

**Fundamento.** La administración innecesariamente prolongada de antibióticos es perjudicial para la sociedad y para el paciente en particular. Para la sociedad, el uso excesivo de antibióticos potencia el desarrollo y la transmisión de la resistencia a los antibióticos (196). Para los pacientes individuales, el tratamiento prolongado con antibióticos se asocia con enfermedades específicas como colitis por *Clostridium difficile* (195) y, de manera más amplia, un mayor riesgo de mortalidad (54). No se ha demostrado de forma convincente el motivo de la mayor mortalidad con el tratamiento antibiótico innecesariamente prolongado y amplio; si bien la toxicidad antibiótica acumulativa, la ocurrencia de infecciones secundarias asociadas a antibióticos (p. ej., colitis por *C. difficile*) y la selección de patógenos multirresistentes (y superinfección a causa de estos) son todos posibles factores contribuyentes.

Si bien factores propios del paciente afectarán la extensión del tratamiento antibiótico, una duración de 7 a 10 días (en ausencia de problemas de control de la fuente) es generalmente adecuada para la mayoría de las infecciones graves (103, 197–199). Las pautas actuales recomiendan un ciclo de 7 días de tratamiento para la neumonía hospitalaria (tanto la neumonía intrahospitalaria adquirida y aquella asociada al respirador [VAP]) (103). Datos recientes sugieren que algunas infecciones graves pueden tratarse con ciclos más cortos, especialmente si hay una necesidad de control de la fuente y se puede alcanzar este control (200, 201). El análisis de subgrupos de los sujetos con enfermedad más crítica (puntuación en la evaluación Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation [APACHE] II mayor que 15 o 20) con un ciclo corto de antibióticos en el estudio de sepsis intraabdominal de Sawyer et al no demostró diferencias en los desenlaces clínicos basadas en la duración del tratamiento (como sucede con el grupo general) (200, 202). Un tratamiento de 3 a 5 días de duración, o menos, fue tan efectivo como uno de 10 días de duración. De manera similar, los estudios han demostrado que los tratamientos con una duración de < 7 días son tan eficaces como aquellos de mayor duración para el tratamiento de la pielonefritis aguda con o sin bacteriemia (201), celulitis sin complicaciones (203) y peritonitis bacteriana espontánea (204). Por lo general, se considera que algunas afecciones requieren tratamiento antibiótico más prolongado. Estas afecciones incluyen las

situaciones en las que hay una respuesta clínica más lenta, focos de infección imposibles de drenar, bacteriemias por *S aureus* (especialmente MRSA) (67, 104), candidemia/candidiasis invasiva (105) y otras infecciones fúngicas, algunas infecciones víricas (p. ej., herpes, citomegalovirus) y trastornos inmunológicos, incluso neutropenia (188).

La evaluación de una duración requerida del tratamiento en pacientes en estado crítico debe incluir factores del huésped, especialmente el estado inmunitario. Por ejemplo, los pacientes con infección neutropénica y sepsis generalmente requieren tratamiento durante, por lo menos, todo el tiempo en que se presente la neutropenia. La naturaleza del patógeno infeccioso también tiene un papel. En particular, la bacteriemia por *S aureus* no complicada requiere al menos 14 días de tratamiento, mientras que la bacteriemia complicada requiere tratamiento como una infección endovascular, con 6 semanas de tratamiento. La bacteriemia no complicada se ha definido como: 1) exclusión de endocarditis, 2) ausencia de prótesis implantadas, 3) resultados negativos en los cultivos de sangre para seguimiento obtenidos 2 a 4 días después del conjunto inicial, 4) disminución de la gravedad en las 72 horas posteriores al inicio del tratamiento antibiótico eficaz, y 5) ausencia de infección metastásica (104). Los pacientes con candidemia (ya sea que esté relacionada, o no, con un catéter) y las infecciones profundas por *Candida*, ya sea que esté asociada o no con la sepsis, requieren un tratamiento más prolongado (105, 205). Los patógenos gramnegativos altamente resistentes con sensibilidad marginal a los antibióticos utilizados pueden ser difíciles de eliminar y representan otro ejemplo. La naturaleza y el lugar de la infección también pueden afectar la duración del tratamiento. Los abscesos más grandes y la osteomielitis tienen una penetración limitada por parte de los fármacos y requieren tratamientos más prolongados. Si bien es bien conocido que la endocarditis requiere un tratamiento antibiótico prolongado, la enfermedad grave con mayor frecuencia se presenta como insuficiencia cardíaca/choque cardiogénico y embolia, en lugar de sepsis o choque septicémico (206, 207). Una serie de otros factores puede tener un papel en la determinación de la duración óptima del tratamiento, especialmente en los pacientes en estado crítico con infección. Si el médico no está seguro, se debe hacer una consulta con un especialista en enfermedades infecciosas.

Pocos de los estudios mencionados se han centrado en pacientes con choque septicémico, sepsis con falla orgánica o incluso enfermedad crítica. En cierta medida, las recomendaciones habituales sobre la duración del tratamiento en este documento dependen de las inferencias desde cohortes con enfermedad menos grave. Por lo tanto, las decisiones respecto de la reducción o la interrupción del tratamiento antibiótico deben tomarse sobre la base de una sólida consideración clínica.

Existen muchas razones para el tratamiento antibiótico innecesariamente prolongado. En los pacientes en estado crítico complicado que ingresan con infecciones graves, las afecciones no infecciosas concurrentes y las intervenciones médicas pueden producir signos y síntomas que coincidan con los de una

infección activa (incluso después de que se haya controlado la infección). Por ejemplo, el edema pulmonar además de la neumonía puede provocar infiltrados pulmonares y falta de aliento; puede presentarse un recuento elevado de leucocitos como consecuencia de la administración de corticosteroides o después de la tensión fisiológica; la fiebre se puede asociar a ciertos fármacos, incluso los betalactámicos y las fenitoína. Además, hay una tendencia natural a desear continuar un tratamiento que se considera benigno durante un tiempo suficiente para alcanzar la cura con confianza. Sin embargo, como ya se ha explicado, los antibióticos no son un tratamiento completamente benigno. En los pacientes de bajo riesgo, los efectos adversos pueden compensar cualquier beneficio.

Debido al daño potencial que se asocia al tratamiento antibiótico innecesariamente prolongado; se recomienda la evaluación diaria para la reducción gradual del tratamiento en pacientes con sepsis y choque septicémico. Estudios realizados han demostrado que la revisión diaria de la cuestión de la reducción gradual del antibiótico es eficaz y puede asociarse a tasas de mortalidad mejoradas (55, 208).

**14. Sugerimos que la medición de los niveles de procalcitonina se puede utilizar para respaldar el acortamiento de la duración del tratamiento antibiótico en los pacientes con sepsis (recomendación débil, evidencia de baja calidad).**

**15. Sugerimos que los niveles de procalcitonina se pueden utilizar para respaldar la interrupción de los antibióticos empíricos en pacientes en quienes inicialmente se sospechó que tuvieran sepsis, pero que después tuvieron evidencias clínicas limitadas de infección (recomendación débil, evidencia de baja calidad).**

**Fundamento.** En la última década, se ha estudiado mucho el rol de los biomarcadores en el diagnóstico y tratamiento de las infecciones. El uso de galactomananos y  $\beta$ -D-glucanos para contribuir a la evaluación del aspergillus invasivo (y una gran variedad de patógenos fúngicos) se ha aceptado ampliamente (209, 210). En forma similar, la medición de procalcitonina sérica se utiliza habitualmente en muchas partes del mundo para contribuir al diagnóstico de la infección aguda y para ayudar a definir la duración del tratamiento antibiótico. Se han utilizado varios algoritmos basados en procalcitonina para dirigir la reducción gradual del tratamiento antibiótico en infecciones graves y sepsis (211–216). Sin embargo, no está claro que un algoritmo en especial brinde una ventaja clínica con respecto a otro. Un enorme corpus literario sugiere que, en comparación con los métodos clínicos habituales, el uso de estos algoritmos puede acelerar una reducción gradual segura de los antibióticos con un menor consumo de antibióticos y sin un efecto adverso sobre la mortalidad. Recientemente, un amplio ensayo aleatorizado sobre el uso de procalcitonina en pacientes en estado crítico con presunta infección bacteriana demostró una reducción de la duración del tratamiento y en las dosis diarias definidas de antibióticos (217). Sin embargo, en consideración

del diseño del estudio, la reducción podría estar relacionada con un efecto estimulador, como se ha observado en otros estudios (55, 218). Además, el grupo de procalcitonina demostró una importante disminución en la mortalidad. Este hallazgo coincide con estudios que revelan una asociación entre la reducción gradual temprana de los antibióticos y la supervivencia en estudios observacionales de sepsis y choque septicémico (54, 55). Sin embargo, este beneficio es incierto ya que otro metanálisis de estudios aleatorizados controlados sobre la reducción gradual no pudo demostrar una ventaja similar en la supervivencia (219). Los metanálisis también sugieren que la procalcitonina se puede utilizar para ayudar a diferenciar las afecciones infecciosas de aquellas no infecciosas al momento de la presentación (211, 214, 216). La evidencia más sólida parece estar relacionada con la neumonía bacteriana respecto de las patologías pulmonares no infecciosas (216, 220), donde los metanálisis sugieren que la procalcitonina puede ayudar a predecir la presencia de bacteriemia, especialmente en pacientes de la ICU (221).

No hay evidencias que demuestren que el uso de procalcitonina reduce el riesgo de la diarrea relacionada con los antibióticos debido a *C difficile*. Sin embargo, está comprobado que la aparición de colitis por *C difficile* está asociada a la exposición acumulativa a antibióticos en pacientes individuales (195), por lo que un beneficio tal es probable. Además, a pesar de que el uso de procalcitonina no ha demostrado reducir la prevalencia de resistencia antibiótica, la aparición de resistencia antibiótica se asocia a un consumo antibiótico total en grandes regiones (196).

Cabe destacar que la procalcitonina y todos los demás biomarcadores solo pueden brindar datos de respaldo y complementarios para la evaluación clínica. Las decisiones de iniciar, alterar o interrumpir el tratamiento antibiótico nunca deben tomarse exclusivamente sobre la base de los cambios en cualquier biomarcador, incluida la procalcitonina.

## E. CONTROL DE FUENTE

- 1. Recomendamos que se identifique o excluya un diagnóstico anatómico específico de la fuente de las infecciones que requieran control emergente de la fuente tan pronto como sea posible en pacientes con sepsis o choque septicémico, y que se implemente cualquier intervención para el control de fuente apenas sea médica y logísticamente posible una vez realizado el diagnóstico (BPS).**
- 2. Recomendamos la extracción oportuna de los dispositivos de acceso vascular que puedan ser una fuente posible de sepsis o choque septicémico después de que se haya establecido otro acceso vascular (BPS).**

**Fundamento.** Los principios de control de fuente en el tratamiento de la sepsis y el choque septicémico incluyen el diagnóstico rápido del sitio específico de la infección y la determinación de si ese lugar es susceptible de medidas de

control de fuente (especialmente el drenaje de un absceso, el desbridamiento de tejido necrótico infectado, la extracción de un dispositivo posiblemente infectado y el control definitivo de una fuente continua de contaminación microbiana) (222). Los focos de infección que son fácilmente susceptibles para el control de la fuente incluyen los abscesos intraabdominales, la perforación gastrointestinal, isquemia de intestino o vólvulo, colangitis, colecistitis, pielonefritis asociada a obstrucción o absceso, infección necrotizante de tejidos blandos, otras infecciones del espacio profundo (p. ej., empiema o artritis séptica) e infecciones de dispositivos implantados.

Los focos de infección sospechados de causar choque septicémico deben controlarse tan pronto como sea posible después de la rehidratación inicial exitosa (223, 224). Un objetivo de no más de 6 a 12 horas después del diagnóstico parece ser suficiente en la mayoría de los casos (223–229). Los estudios observacionales por lo general demuestran una menor supervivencia más allá de ese punto. La falta de beneficio clínico demostrado incluso con la implementación temprana de control de fuente puede ser una consecuencia de la cantidad limitada de pacientes en estos estudios. Por lo tanto, cualquier intervención de control de fuente en la sepsis y el choque septicémico debería implementarse tan pronto como sea médica y logísticamente posible una vez realizado el diagnóstico.

La experiencia clínica sugiere que, sin el control adecuado de la fuente, algunas presentaciones más graves no se estabilizarán ni mejorarán a pesar de la rehidratación rápida y la administración de los antibióticos adecuados. En consideración de esto, por lo general no se justifican los esfuerzos prolongados para la estabilización médica antes del control de fuente para los pacientes en estado crítico, especialmente aquellos con choque septicémico (108).

La selección de métodos de control de fuente óptimos debe ponderar los riesgos y beneficios de la intervención específica, los riesgos de transferencia del procedimiento, las posibles demoras asociadas con un procedimiento específico y la probabilidad de éxito del procedimiento. Las intervenciones de control de fuente pueden causar más complicaciones, como sangrado, fístulas o lesión inadvertida en un órgano. En general, se debe utilizar la opción eficaz menos invasiva para el control de fuente. Se debe considerar la opción de cirugía abierta cuando los demás métodos de intervención no sean adecuados o no puedan llevarse a cabo en forma oportuna. También se puede indicar la exploración quirúrgica cuando persista la incertidumbre respecto del diagnóstico a pesar de la evaluación radiológica o cuando la probabilidad de éxito de un procedimiento percutáneo es incierta y el riesgo de mortalidad como consecuencia de la falla de un procedimiento, y la demora que esta causaría, es alto. Algunas situaciones clínicas específicas requieren la consideración de las opciones disponibles, las preferencias del paciente y la experiencia del médico. Los factores logísticos propios de cada institución, como la disponibilidad de personal quirúrgico o intervencionista, también pueden tener un papel en la decisión.

Los dispositivos intravasculares como los catéteres venosos centrales pueden ser la fuente de sepsis o choque

septicémico. Si se sospecha que un dispositivo intravascular es la fuente de la sepsis, este debería extraerse rápidamente después del establecimiento de otro sitio de acceso vascular. En ausencia tanto de choque septicémico como de fungemia, algunas infecciones en catéteres entunelados implantados pueden tratarse eficazmente con tratamiento antibiótico prolongado si no pudiera realizarse la extracción del catéter (67). Sin embargo, la extracción del catéter (junto con el tratamiento antibiótico) es la opción preferida y definitiva, siempre que sea posible.

## F. TRATAMIENTO CON LÍQUIDOS

1. **Recomendamos la aplicación de una técnica de sobrecarga de líquidos en aquellos casos en los que se continúe la administración de líquidos siempre que los factores hemodinámicos sigan mejorando (BPS).**
2. **Recomendamos el uso de cristaloides como el líquido preferido para la rehidratación inicial y el posterior reemplazo del volumen intravascular en pacientes con sepsis y choque septicémico (recomendación sólida, evidencia de calidad moderada).**
3. **Sugerimos el uso de cristaloides o solución salina equilibrados para la rehidratación de los pacientes con sepsis o choque septicémico (recomendación débil, evidencia de baja calidad).**
4. **Sugerimos el uso de albúmina además de cristaloides para la reanimación inicial y el posterior reemplazo del volumen intravascular en pacientes con sepsis y choque septicémico cuando los pacientes requieran grandes cantidades de cristaloides (recomendación débil, evidencia de baja calidad).**
5. **Recomendamos no utilizar almidones hidroxietílicos (HES) para el reemplazo del volumen intravascular en pacientes con sepsis o choque septicémico (recomendación sólida, evidencia de elevada calidad).**
6. **Sugerimos el uso de cristaloides en lugar de gelatinas en la reanimación de pacientes con sepsis o choque septicémico (recomendación débil, evidencia de baja calidad).**

**Fundamento.** El uso intravenoso de líquidos para la reanimación de pacientes es uno de los pilares del tratamiento moderno. A pesar de esto, hay poca evidencia en los RCT que respalde esta práctica y esta es un área donde se requiere investigación urgente. Un ensayo realizado en África con niños (la mayoría de ellos con malaria), en un entorno donde la intensificación hasta la ventilación mecánica y otro soporte orgánico era limitada, cuestionó esta práctica (230). Consideramos que la extrapolación de estos datos a los pacientes en entornos con mejores recursos no es válida y, por lo tanto, recomendamos que los médicos restauren la euvolemia con líquidos intravenosos, con mayor urgencia en el inicio y con mayor precaución a medida que el paciente se estabiliza. Existen algunas evidencias de que un equilibrio

hidroelectrolítico positivo y sostenido durante la estancia en la ICU es dañino (231–235). Por lo tanto, no recomendamos la administración de líquidos más allá de la reanimación inicial sin un cálculo de la posibilidad de que el paciente responda en forma positiva.

La ausencia de cualquier beneficio claro después de la administración de soluciones coloides en lugar de cristaloides en los subgrupos combinados de sepsis, junto con el gasto de albúmina, respalda una recomendación sólida para el uso de soluciones cristaloides en la reanimación inicial de pacientes con sepsis y choque septicémico.

No pudimos recomendar una solución cristaloides respecto de otra porque no se han hecho comparaciones directas entre el suero isotónico y las soluciones equilibradas en sales en pacientes con sepsis. Un estudio de antes y después en todos los pacientes de la ICU sugirieron mayores tasas de lesión renal aguda y RRT en pacientes tratados con una estrategia liberal del cloruro en comparación con una estrategia con restricción de cloruro (236). Existe evidencia indirecta de baja calidad desde un metanálisis en red que sugiere un mejor desenlace clínico con las soluciones equilibradas en sales en comparación con el suero fisiológico en pacientes con sepsis (237) (**Contenido digital complementario 6**, <http://links.lww.com/CCM/C327>). Además, el resultado neutral del ensayo clínico aleatorizado SPLIT agrupado en pacientes de la ICU (mayormente pacientes quirúrgicos) en cuatro ICU de Nueva Zelanda redujo nuestra confianza para la recomendación de una solución respecto de la otra (238). Ningún estudio de relación costo-efectividad comparó las soluciones cristaloides equilibradas y no equilibradas. Por lo tanto, consideramos que las consecuencias deseables y no deseables son comparables para ambas soluciones y emitimos una recomendación débil para el uso de cualquiera de las soluciones. Sin embargo, se debe evitar la hipercloremia y para tal fin se aconseja realizar una revisión rigurosa de los niveles de cloruro, independientemente de qué suero se utilice.

El estudio SAFE indicó que la administración de albúmina era segura e igualmente eficaz como las soluciones salinas al 0.9 % en pacientes de la ICU que requieren rehidratación (239). Un metanálisis recopiló datos desde 17 ensayos clínicos aleatorizados ( $n = 1977$ ) de albúmina en comparación con otras soluciones de líquidos en pacientes con sepsis o choque septicémico (240); hubo 279 muertes entre 961 pacientes tratados con albúmina (29 %) contra 343 muertes entre 1016 pacientes (34 %) tratados con otros líquidos, este metanálisis favorece el uso de albúmina (OR, 0.82; CI del 95 %, 0.67–1.00). Cuando se comparan los pacientes tratados con albúmina con aquellos que recibieron cristaloides (siete ensayos,  $n = 144$ ), el cociente de probabilidades de morir fue significativamente menor para los pacientes tratados con albúmina (OR, 0.78; CI del 95 %, 0.62–0.99).

Desde la publicación de las recomendaciones SSC de 2012, se publicaron seis revisiones sistemáticas/metanálisis (237, 241–245) donde se analizó el uso de soluciones de albúmina para el tratamiento de pacientes con sepsis o choque septicémico. Cada metanálisis incluyó poblaciones diferentes

(adultos/niños, septicémicos/no septicémicos y reanimación aguda/mantenimiento), diferentes comparadores y diferente duración de la exposición a la intervención (horas, días), lo que dificultó la combinación de los datos (**Contenido digital complementario 7**, <http://links.lww.com/CCM/C328>).

Xu et al (242) evaluaron la albúmina en comparación con cristaloides como líquido para rehidratación. Se incluyeron cinco estudios que constan de 3658 pacientes con sepsis y 2180 pacientes con choque septicémico. El uso de albúmina llevó a una reducción de la mortalidad por choque septicémico a los 90 días (OR, 0.81; CI del 95 %, 0.67–0.97) y mostró una tendencia hacia la reducción de la mortalidad a 90 días en pacientes con sepsis (OR, 0.88; CI del 95 %, 0.76–1.01;  $p = 0.08$ ). Jiang et al (245) evaluaron la albúmina en una población combinada de gravedad de sepsis que incluyó adultos y niños. Se incluyeron tres estudios del choque septicémico que inscribieron a 1931 pacientes. El uso de albúmina provocó una menor mortalidad (OR, 0.89; CI del 95 %, 0.80–0.99) con baja heterogeneidad ( $I^2 = 0\%$ ). Se informó una tendencia hacia la reducción de la mortalidad para la administración de albúmina en comparación con los cristaloides cuando se administró en un plazo de 6 horas de la identificación (11 estudios,  $n = 5515$ ; OR, 0.94; CI del 95 %, 0.86–1.03).

Patel et al (244) evaluaron poblaciones combinadas, que incluyeron la reanimación y el mantenimiento. Además, se incluyó en esta evaluación a una serie de estudios excluidos de otros metanálisis debido a inquietudes de precisión (246–248). Al comparar cristaloides y albúmina, los autores informan un beneficio combinado respecto de la mortalidad para la albúmina, en comparación con los cristaloides (7 estudios,  $n = 3,878$ ; OR, 0.93; CI del 95 %, 0.86–1.00), pero esto no fue congruente a través de los subgrupos de gravedad individuales. El uso de albúmina en el choque septicémico mostró una tendencia hacia un beneficio respecto de la mortalidad (4 estudios;  $n = 1,949$ ; OR, 0.91; CI del 95 %, 0.82–1.01;  $p = 0.06$ ), y el uso de la albúmina en la sepsis no fue importante (4 estudios;  $n = 1,929$ ; OR, 0.96; CI del 95 %, 0.83–1.10). La evaluación del tratamiento dentro de las 24 horas también mostró una tendencia hacia una reducción en la mortalidad (4 estudios;  $n = 3,832$ ; RR, 0.93; CI del 95 %, 0.86–1.01). Rochweg 2014 et al (237) evaluaron el uso de líquidos para rehidratación en un metanálisis en red de 14 ensayos, que abarcó 18 916 pacientes. Al comparar la albúmina con los cristaloides, no hubo una reducción importante en la mortalidad con evidencia de calidad moderada tanto para los análisis de cuatro y seis nodos (cuatro nodos: OR, 0.83; intervalo creíble [CrI] 0.65–1.04; seis nodos OR 0.82; CrI 0.65–1.04).

El ensayo ALBIOS (249) no demostró que la albúmina en combinación con cristaloides tuviera un beneficio respecto de la mortalidad en comparación con los cristaloides por sí solos en pacientes con sepsis o choque septicémico (RR, 0.94; CI del 95 %, 0.85–1.05); un análisis de subgrupo sugirió que el grupo de albúmina tuvo una mortalidad más baja a 90 días en pacientes con choque septicémico (RR, 0.87; CI del 95 %, 0.77–0.99). La administración de líquidos se prolongó por 28 días o hasta el alta y no estaba dirigida a la reanimación aguda.

Además, el valor de 20 % de albúmina se regía de acuerdo con el nivel de albúmina sérica con el objetivo primordial de alcanzar niveles < 30 g/l. Estos resultados están limitados por un carácter indirecto e imprecisión importantes, lo que lleva a evidencia de baja calidad.

Los almidones hidroxietílicos (HES) son coloides para los que hay inquietudes de seguridad en pacientes con sepsis. Un metanálisis de nueve ensayos (3456 pacientes) que comparaba soluciones HES al 6 % 130/0.38–0.45 con cristaloides o albúmina en pacientes con sepsis no demostró diferencias en la mortalidad por cualquier causa (RR, 1.04; CI del 95 %, 0.89–1.22) (250). Sin embargo, cuando se analizaron por separado ensayos con bajo riesgo de sesgo, el uso de HES provocó un riesgo más alto de muerte en comparación con otros líquidos (RR, 1.11; CI del 95 %, 1.01–1.22; evidencia de calidad elevada), que se traduce en 34 muertes más por cada 1000 pacientes. Además, el uso de HES llevó a un mayor riesgo de RRT (RR, 1.36; CI del 95 %, 1.08–1.72; evidencia de alta calidad) (250). Un metanálisis en red posterior se concentró en la reanimación aguda en pacientes con sepsis o choque septicémico y determinó que el uso de HES provocó mayor riesgo de muerte (10 ensayos clínicos aleatorizados; OR, 1.13; CrI, 0.99–1.30; evidencia de alta calidad) y necesidad de RRT (7 ensayos clínicos aleatorizados; OR, 1.39; CrI, 1.17–1.66; evidencia de alta calidad) en comparación con cristaloides. Al comparar la albúmina con HES, la albúmina presentó un menor riesgo de muerte (OR, 0.73; CrI, 0.56–0.93; evidencia de calidad moderada) y una tendencia hacia una menor necesidad de RRT (OR, 0.74; CrI, 0.53–1.04; evidencia de baja calidad) (237). En total, las consecuencias indeseables del uso de HES (mayor riesgo de muerte y necesidad de RRT) junto con la evidencia disponible de calidad moderada a alta llevó a una recomendación sólida en contra del uso de HES en la reanimación de pacientes con sepsis o choque septicémico.

La gelatina es otro coloide sintético que se puede utilizar para la rehidratación, sin embargo, faltan estudios de alta calidad que comparen el uso de gelatinas y otros líquidos en pacientes con sepsis o choque septicémico. Los ensayos que se llevaron a cabo en pacientes en estado crítico se resumieron en un metanálisis reciente (251). El uso de gelatinas en pacientes adultos en estado crítico no aumentó la mortalidad (RR, 1.10; CI del 95 %, 0.85–1.43; evidencia de baja calidad) o lesión renal aguda (RR, 1.35; CI del 95 %, 0.58–3.14; evidencia de muy baja calidad) en comparación con la albúmina y los cristaloides. Estos resultados están limitados por el carácter indirecto, dado que los estudios no se concentraron en pacientes en estado crítico. El metanálisis en red antes mencionado realizado por Rochweg et al no identificó ningún RCT que comparara gelatinas con cristaloides o albúmina; por lo tanto, los estimados que se generaron fueron imprecisos y se basaron en comparaciones indirectas (237). Debido a la baja calidad de los datos disponibles y el costo asociado con el uso de gelatina, emitimos una recomendación débil en favor del uso de cristaloides por sobre gelatinas.

## G. MEDICAMENTOS VASOACTIVOS

1. **Recomendamos el uso de norepinefrina como el vasopresor de elección (recomendación sólida, evidencia de calidad moderada).**
2. **Sugerimos el agregado de vasopresina (hasta 0.3 U/min) (recomendación débil, evidencia de calidad moderada) o epinefrina (recomendación débil, evidencia de baja calidad) a la norepinefrina con la intención de elevar la MAP hasta el valor deseado, o el agregado de vasopresina (hasta 0.03 U/min) (recomendación débil, evidencia de calidad moderada) para disminuir la dosis de norepinefrina.**
3. **Sugerimos el uso de dopamina como un agente vasopresor alternativo a la norepinefrina únicamente en pacientes altamente seleccionados (p. ej., pacientes con bajo riesgo de taquiarritmias y bradicardia absoluta o relativa) (recomendación débil, evidencia de baja calidad).**
4. **No recomendamos el uso de dosis bajas de dopamina para la protección renal (recomendación sólida, evidencia de alta calidad).**
5. **Sugerimos el uso de dobutamina en pacientes que muestren evidencia de hipoperfusión persistente a pesar de una sobrecarga de líquidos adecuada y el uso de agentes vasopresores (recomendación débil, evidencia de baja calidad).**

**Comentarios:** Si se inicia, la dosis de vasopresores debe ajustarse hasta un criterio de valoración que refleje la perfusión, y reducirse o interrumpirse ante el empeoramiento de la hipotensión o las arritmias.

**Fundamento.** Los efectos fisiológicos de los vasopresores y la selección combinada de agentes inotrópicos/vasopresores en el choque septicémico se detallan en una amplia cantidad de revisiones de literatura (252–261). La norepinefrina aumenta la MAP debido a sus efectos vasoconstrictores, con poco cambio en la frecuencia cardíaca y menor aumento en el volumen sistólico en comparación con la dopamina. La dopamina aumenta la MAP y el gasto cardíaco, principalmente debido a un aumento en el volumen sistólico y la frecuencia cardíaca. La norepinefrina es más potente que la dopamina y puede ser más eficaz para revertir la hipotensión en pacientes con choque septicémico. La dopamina puede ser especialmente útil en pacientes con compromiso de la función sistólica, pero provoca más taquicardia y puede ser más arritmogénica que la norepinefrina (262). También puede afectar la respuesta endócrina por medio del eje hipotalámico pituitario y puede tener efectos inmunosupresores (263). Sin embargo, una revisión sistemática y un metanálisis recientes que incluyeron 11 ensayos aleatorizados (n=1710) y comparó norepinefrina con dopamina no respalda el uso habitual de dopamina en el tratamiento de choque septicémico (264). De hecho, el uso de norepinefrina provocó una menor mortalidad (RR, 0.89; CI del

95 %, 0.81–0.98, evidencia de calidad elevada) y menor riesgo de arritmias (RR, 0.48; CI del 95 %, 0.40–0.58; evidencia de calidad elevada) en comparación con dopamina (**Contenido digital complementario 8**, <http://links.lww.com/CCM/C329>).

Estudios realizados en animales y en seres humanos sugieren que la infusión de epinefrina puede tener efectos perjudiciales en la circulación esplácnica y produce hiperlactatemia. Sin embargo, los ensayos clínicos no demuestran un empeoramiento de los desenlaces clínicos. Un RCT que comparó norepinefrina con epinefrina no demostró diferencias en la mortalidad sino un aumento en los eventos adversos relacionados con el fármaco con la epinefrina (265). En forma similar, un metanálisis de cuatro ensayos aleatorizados (n = 540) que compararon norepinefrina con epinefrina no encontró diferencias importantes en la mortalidad (RR, 0.96; CI, 0.77–1.21; evidencia de baja calidad) (**Contenido digital complementario 9**, <http://links.lww.com/CCM/C330>) (264). La epinefrina puede aumentar la producción de lactatos aeróbicos por medio de la estimulación de receptores adrenérgicos- $\beta$ 2 musculoesqueléticos y, por lo tanto, puede impedir el uso de la depuración de lactato como guía para la reanimación.

Se ha informado que los niveles de vasopresina en el choque septicémico son más bajos que lo previsto para un estado de choque septicémico (266). Las dosis bajas de vasopresina pueden ser eficaces para elevar la presión arterial en pacientes resistentes a otros vasopresores y pueden tener otros posibles beneficios fisiológicos (266–271). La terlipresina tiene efectos similares, pero es de acción prolongada (272). Los estudios demuestran que las concentraciones de vasopresina están elevadas en las primeras etapas del choque septicémico, pero vuelven al rango normal en la mayoría de los pacientes entre 24 y 48 horas a medida que el choque septicémico evoluciona (273). Este hallazgo se ha denominado *deficiencia relativa de la vasopresina* porque, en presencia de hipotensión, podría esperarse que la vasopresina estuviera elevada. Se desconoce la importancia de este hallazgo. El ensayo VASST, un RCT que compara la norepinefrina por sí sola con norepinefrina más vasopresina en una dosis de 0.03 U/min, no demostró diferencia en el resultado en la población por intención de tratar (274). Un análisis de subgrupo definido a priori demostró una mejor supervivencia entre los pacientes que recibieron < 15  $\mu$ g/min de norepinefrina en la aleatorización con el agregado de vasopresina; sin embargo, el fundamento previo al ensayo para esta estratificación se basó en la exploración de posibles beneficios en la población que requería  $\geq$  15  $\mu$ g/min de norepinefrina. Las dosis más elevadas de vasopresina se han asociado con isquemia cardíaca, digital y esplácnica, y deberían reservarse para situaciones en las cuales otros vasopresores no han funcionado (275). En el ensayo VANISH, 409 pacientes con choque septicémico fueron aleatorizados en un diseño factorial (2  $\times$  2) para recibir vasopresina con placebo o hidrocortisona, o norepinefrina con placebo o hidrocortisona. No se observaron diferencias importantes en los días sin fallo renal o en la muerte; sin embargo, el grupo de vasopresina tuvo un menor uso de RRT Critical Care Medicine

(276). Llevamos a cabo un metanálisis actualizado para incluir los resultados del ensayo VANISH. Los datos de nueve ensayos (n = 1324 pacientes con choque septicémico), que comparaban norepinefrina con vasopresina (o terlipresina) demostraron que no existía una diferencia importante en la mortalidad (RR, 0.89; CI del 95 %, 0.79–1.00; evidencia de calidad moderada) (**Contenido digital complementario 10**, <http://links.lww.com/CCM/C331>) (268, 271, 272, 277–279). Los resultados fueron similares después de excluir ensayos que utilizaron una combinación de norepinefrina y vasopresina en el grupo intervencionista (RR, 0.89; CI del 95 %, 0.77–1.02). Faltan estudios grandes que comparen la vasopresina con otros vasopresores en el choque septicémico; la mayoría de los datos relacionados con la vasopresina respaldan un efecto preservante en la dosis de norepinefrina y hay incertidumbre sobre el efecto de la vasopresina sobre la mortalidad. Por lo tanto, la norepinefrina sigue siendo el vasopresor de elección para tratar a pacientes con choque septicémico. No recomendamos el uso de vasopresina como vasopresor de primera línea para el soporte de la MAP y sugerimos precaución cuando se la utilice en pacientes que no estén euvoémicos o en dosis superiores a 0.03 U/min.

La fenilefrina es un agonista de los  $\alpha$ -adrenérgicos puro. Los datos de ensayos clínicos sobre la sepsis son limitados. La fenilefrina tiene el potencial de producir vasoconstricción esplácnica (280). Un metanálisis en red provocó estimados imprecisos (intervalos de confianza amplios) cuando se comparó la fenilefrina con otros vasopresores (281). Por lo tanto, el impacto sobre los desenlaces clínicos es incierto y el uso de fenilefrina debería limitarse hasta que haya más datos de investigaciones disponibles.

Un ensayo aleatorizado grande y un metanálisis que comparó la dosis baja de dopamina con placebo no encontró diferencias en la necesidad de RRT, la diuresis, el tiempo hasta la recuperación renal, la supervivencia, la estancia en la ICU, la estancia en el hospital ni las arritmias (282, 283). Por lo tanto, los datos disponibles no respaldan la administración de dosis bajas de dopamina exclusivamente para mantener la función renal.

La disfunción miocárdica posterior a la infección se presenta en un subconjunto de pacientes con choque septicémico, pero el gasto cardíaco generalmente está preservado por la dilatación ventricular, la taquicardia y la menor resistencia vascular (284). Cierta porción de estos pacientes puede tener una reserva cardíaca disminuida y es posible que no puedan lograr un gasto cardíaco adecuado para soportar el aporte de oxígeno. Puede ser difícil reconocer una reserva cardíaca reducida de este tipo; los estudios de diagnóstico por imágenes que muestran una menor fracción de eyección pueden no indicar necesariamente un gasto cardíaco inadecuado. Se prefiere la medición concomitante del gasto cardíaco junto con la medición de la adecuación de la perfusión.

Es claro que el aumento en forma rutinaria del gasto cardíaco hasta alcanzar niveles por encima de lo normal en todos los pacientes no mejora los desenlaces clínicos, como se observa en dos grandes ensayos clínicos prospectivos de



pacientes en estado crítico en la ICU con sepsis tratados con dobutamina (285–287). Algunos pacientes, sin embargo, pueden tener una mejor perfusión tisular con el tratamiento inotrópico dirigido al aumento del aporte de oxígeno. En esta situación, la dobutamina es el inótropro de elección para pacientes con bajo gasto cardiaco medido o sospechado en presencia de una presión de llenado del ventrículo izquierdo satisfactoria (o exploración clínica de la rehidratación adecuada) y una MAP aceptable. El monitoreo de la respuesta de los índices de perfusión a los aumentos medidos en el gasto cardiaco es la mejor manera de dirigir un tratamiento de este tipo (287).

Los datos que respaldan la dobutamina son principalmente fisiológicos, con una mejoría en la hemodinamia y cierta mejoría en los índices de perfusión, los cuales pueden incluir la mejora clínica, la disminución de los niveles de lactato y la mejora de ScvO<sub>2</sub>. Ningún ensayo clínico aleatorizado controlado ha comparado los efectos de la dobutamina versus placebo en los desenlaces clínicos. No se observaron diferencias en la mortalidad en pacientes aleatorizados a dobutamina agregada a norepinefrina en comparación con epinefrina (287), aunque la potencia del ensayo puede haber sido insuficiente. Se utilizó dobutamina como inótropro de primera línea como parte de la atención habitual en ensayos clínicos de EGDT (16, 19, 288, 289), y no se detectaron efectos adversos sobre la mortalidad con este uso.

Si bien solo hay pocos estudios, podrían utilizarse otros agentes inotrópicos para aumentar el gasto cardiaco en situaciones específicas. Los inhibidores de la fosfodiesterasa aumentan la adenosina monofosfato cíclica intracelular y, por lo tanto, tienen efectos inotrópicos independientes de los receptores  $\beta$ -adrenérgicos. La milrinona, inhibidor de la fosfodiesterasa, demostró aumentar el gasto cardiaco en un ensayo aleatorizado pequeño de 12 pacientes pediátricos, pero el ensayo carecía de potencia para la evaluación de los desenlaces clínicos (290). El levosimendan aumenta la respuesta al calcio de los miocitos cardiacos y también abre los canales de potasio dependientes de adenosina trifosfato, lo que le brinda al fármaco propiedades tanto inotrópicas como vasodilatadoras. Debido al posible rol de manejo del calcio anormal en la depresión miocárdica inducida por la sepsis, también se ha propuesto el uso de levosimendan en el choque septicémico. En un ensayo de 35 pacientes con choque septicémico y síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS) aleatorizados a levosimendan o placebo, el levosimendan mejoró el desempeño del ventrículo derecho y la saturación venosa mixta de oxígeno en comparación con el placebo (291). Los ensayos que comparan levosimendan con dobutamina son limitados, pero no muestran una ventaja clara a favor de levosimendan (292). Levosimendan es más costoso que dobutamina y no está disponible en muchas partes del mundo. Seis RCT pequeños (116 pacientes en total) compararon el levosimendan con dobutamina; los estimados agrupados no mostraron un efecto importante sobre la mortalidad (RR, 0.83; CI del 95 %, 0.66–1.05; evidencia de baja calidad) (**Contenido digital complementario 11,**

<http://links.lww.com/CCM/C332>). En consideración de la baja calidad de la evidencia disponible y el mayor costo asociado al levosimendan, la dobutamina sigue siendo la opción de preferencia en esta población. Un RCT inscribió 516 pacientes con choque septicémico que fueron aleatorizados para recibir levosimendan o placebo; no se observaron diferencias en la mortalidad. Sin embargo, el levosimendan provocó un riesgo significativamente más elevado de taquiarritmia supraventricular que el placebo (diferencia absoluta, 2.7 %; CI del 95 %I, 0.1%–5.3%) (293). Los resultados de este ensayo cuestionan el uso sistemático de este agente en pacientes con choque septicémico. Cabe destacar que en este ensayo no se evaluó la función cardiaca y la estimulación cardiaca inotrópica puede ser beneficiosa en pacientes con un gasto cardiaco bajo debido a una alteración de la función cardiaca.

**6. Sugerimos que se coloque un catéter arterial a todos los pacientes que requieran vasopresores tan pronto como sea posible si los recursos estuvieran disponibles (recomendación débil, evidencia de muy baja calidad).**

*Fundamento.* En los estados de choque, una estimación de la presión arterial por medio de un manguito de un esfigmomanómetro, especialmente en los sistemas automatizados de medición, puede ser inexacta. El uso de una cánula arterial ofrece una medición más precisa y reproducible de la presión arterial (287, 294) y también permite el análisis latido a latido para que las decisiones respecto del tratamiento puedan basarse en información sobre la presión arterial inmediata y reproducible (295). Por lo general, la inserción de catéteres arteriales radiales es segura; una revisión sistemática de estudios observacionales ha demostrado que la incidencia de isquemia de las extremidades y sangrado es inferior al 1 %, y que la complicación más frecuente es el hematoma localizado (14 %) (296). Las tasas de complicación pueden ser más bajas si se utiliza una técnica guiada por ecografía (297). Una revisión sistemática reciente demostró un riesgo más elevado de infecciones cuando se utilizan catéteres arteriales femorales en comparación con los catéteres arteriales radiales (RR, 1.93; CI del 95 %, 1.32–2.84) y la incidencia total agrupada de las infecciones del torrente sanguíneo fue de 3.4 por cada 1000 catéteres (298). Faltan ensayos aleatorizados amplios que comparen el monitoreo de la presión arterial versus los métodos no invasivos.

En vista de la baja tasa de complicaciones y la posible mejor estimación de la presión arterial pero la limitación del recurso en algunos países y la falta de estudios de calidad elevada, los beneficios de los catéteres arteriales probablemente compensan los riesgos. Por lo tanto, emitimos una recomendación débil a favor de la ubicación de catéteres arteriales. Los catéteres arteriales deben extraerse tan pronto como deje de necesitarse el monitoreo hemodinámico continuo a fin de minimizar los riesgos de complicaciones.

## H. CORTICOSTEROIDES

### 1. Sugerimos no utilizar hidrocortisona intravenosa para el tratamiento del choque septicémico si la rehidratación y un tratamiento vasopresor adecuados pueden restaurar la estabilidad hemodinámica. En el caso de que esto no pueda lograrse, sugerimos el uso de hidrocortisona intravenosa en una dosis de 200 mg por día (recomendación débil, evidencia de baja calidad).

**Fundamento.** La respuesta de los pacientes con choque septicémico al tratamiento con líquidos y vasopresores parece ser un factor importante para la selección de pacientes para un tratamiento opcional con hidrocortisona. Un RCT multicéntrico llevado a cabo en Francia en pacientes con choque septicémico que no respondían al tratamiento con vasopresores (presión sistólica < 90 mm Hg a pesar de rehidratación y vasopresores por más de una hora) mostró una importante neutralización del choque septicémico y una reducción en la tasa de mortalidad de los pacientes con insuficiencia suprarrenal relativa (definida como un aumento máximo del cortisol posterior a la hormona adrenocorticotrófica [ACTH] de  $\leq 9$   $\mu\text{g}/\text{dl}$ ) (299). Dos RCT más pequeños también mostraron efectos significativos en la neutralización del choque septicémico con el tratamiento con esteroides (300, 301). Por el contrario, un ensayo multicéntrico europeo (CORTICUS) que inscribió pacientes con una presión arterial sistólica de < 90 mm Hg a pesar de la rehidratación adecuada o la necesidad de vasopresores tuvo un riesgo más bajo de muerte que en el ensayo francés y no pudo demostrar un beneficio sobre la mortalidad con el tratamiento con esteroides (302). No hubo diferencia en la mortalidad en los grupos estratificados según la respuesta ACTH.

Varias revisiones sistemáticas han examinado el uso de dosis bajas de hidrocortisona en el choque septicémico y han alcanzado resultados contradictorios. Annane et al (299) analizaron los resultados de 12 estudios y calcularon una reducción importante en la mortalidad a 28 días con la dosis baja prolongada de tratamiento esteroideo en pacientes adultos con choque septicémico (RR, 0.84; CI del 95 %, 0.72–0.97;  $p = 0.02$ ). En paralelo, Sligl et al (303) utilizaron una técnica similar, pero identificaron solo ocho estudios para su metanálisis, seis de los cuales tenían un diseño de RCT de alto nivel con bajo riesgo de sesgo. En oposición a la revisión antes mencionada, este análisis no demostró una diferencia estadísticamente importante en la mortalidad (RR, 1.00; CI del 95 %, 0.84–1.18). Sin embargo, ambas revisiones confirmaron la mejora en la neutralización del choque septicémico con el uso de dosis bajas de hidrocortisona. Más recientemente, Annane et al incluyeron 33 ensayos elegibles ( $n = 4268$ ) en una nueva revisión sistemática (304). De estos 33 ensayos, 23 tenían un bajo riesgo de sesgo en la selección, 22 tenían un bajo riesgo de sesgo en el desempeño y la detección, 27 tenían un bajo riesgo de sesgo en la tasa de abandonos y 14 tenían un bajo riesgo de informes selectivos. Los corticosteroides redujeron la mortalidad a 28 días (27 ensayos;  $n = 3176$ ; RR, 0.87; CI del

95 %, 0.76–1.00). El tratamiento con un ciclo largo de corticosteroides en baja dosis redujo en forma significativa la mortalidad a 28 días (22 ensayos; RR, 0.87; CI del 95 %, 0.78–0.97). Los corticosteroides también redujeron la mortalidad en la ICU (13 ensayos; RR, 0.82; CI del 95 %, 0.68–1.00) y dentro del hospital (17 ensayos; RR, 0.85; CI del 95 %, 0.73–0.98). Los corticosteroides aumentaron la proporción de neutralización del choque septicémico antes del día 7 (12 ensayos; RR, 1.31; CI del 95 %, 1.14–1.51) y antes del día 28 (siete ensayos;  $n = 1013$ ; RR, 1.11; CI del 95 %, 1.02–1.21). Finalmente, se ha publicado otra revisión sistemática llevada a cabo por Volbeda et al en la que se incluyó un total de 35 ensayos donde se aleatorizaron a 4682 pacientes (todos los ensayos, excepto dos, tenían un riesgo elevado de sesgo) (305). Por el contrario, en esta revisión, no se detectó un efecto estadísticamente significativo sobre la mortalidad para cualquier dosis de esteroides versus placebo ni para sobre falta de intervención durante el periodo máximo de seguimiento. Los dos ensayos con bajo riesgo de sesgo tampoco mostraron una diferencia estadísticamente significativa (RR estimado con el modelo de efectos aleatorios, 0.38; CI del 95 %, 0.06–2.42). Se obtuvieron resultados similares en subgrupos de ensayos estratificados según dosis de hidrocortisona (o fármaco equivalente) altas (> 500 mg) o bajas ( $\leq 500$  mg) (RR, 0.87; CI ajustado por análisis secuencial de ensayos [TSA]; 0.38–1.99; y RR, 0.90; CI ajustado por TSA, 0.49–1.67, respectivamente). No se informaron efectos estadísticamente significativos sobre los eventos adversos graves salvo en la mortalidad (RR, 1.02; CI ajustado por TSA, 0.7–1.48). En ausencia de evidencia convincente de un beneficio, emitimos una recomendación débil en contra del uso de corticosteroides para el tratamiento de pacientes con choque septicémico si una rehidratación y tratamiento vasopresor adecuados pueden restaurar la estabilidad hemodinámica.

En un estudio, la observación de una posible interacción entre el uso de esteroides y la prueba ACTH no fue estadísticamente significativa (306). Además, no se observó evidencia de esta distinción entre los sujetos con respuesta y aquellos que no respondieron al tratamiento en un ensayo multicéntrico reciente (302). La evaluación aleatoria de los niveles de cortisol puede seguir siendo útil para la insuficiencia suprarrenal absoluta; sin embargo, para los pacientes con choque septicémico que tengan insuficiencia suprarrenal relativa (mala respuesta al estrés), no se ha demostrado la utilidad de esta evaluación. Los inmunoensayos de cortisol pueden sobreestimar o subestimar el nivel real de cortisol, lo que afecta la asignación de los pacientes a los grupos de pacientes con respuesta y sin respuesta al tratamiento (307). Si bien la importancia clínica no está clara, ahora se reconoce que el etomidato, cuando se utiliza para la inducción de la intubación, suprimirá el eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal (308, 309). Además, un subanálisis del ensayo CORTICUS reveló que el uso de etomidato antes de la aplicación de una dosis baja de esteroides se asoció a un aumento en la tasa de mortalidad a 28 días (302).

No hay un estudio comparativo entre una pauta posológica de duración fija y una guiada clínicamente o entre la reducción escalonada o la interrupción abrupta de la dosis de esteroides. Tres RCT utilizaron un protocolo de duración fija para el tratamiento (300, 302, 306) y en dos RCT, el tratamiento se redujo después de la resolución del choque septicémico (301, 310). En cuatro estudios, la dosis de esteroides se redujo gradualmente en el curso de varios días (300–302, 310) y en dos RCT, los esteroides se interrumpieron abruptamente (306, 311). Un estudio con grupos cruzados demostró efectos hemodinámicos e inmunológicos de rebote después de la interrupción abrupta de los corticosteroides (312). Además, un estudio no reveló diferencias en los desenlaces clínicos de los pacientes con choque septicémico si la hidrocortisona de dosis bajas se utiliza durante 3 o 7 días, por lo tanto, sugerimos realizar una reducción gradual de los esteroides cuando ya no se requieran vasopresores (313).

Se podrían indicar esteroides cuando hay antecedentes de tratamiento con esteroides o de disfunción suprarrenal, pero no se puede confirmar que los esteroides en baja dosis tengan una potencia preventiva para la reducción de la incidencia de sepsis y choque septicémico en pacientes en estado crítico. Un RCT multicéntrico amplio realizado hace poco no demostró una reducción en la presentación de choque septicémico en pacientes septicémicos tratados con hidrocortisona versus placebo (314); en pacientes septicémicos no se deberían utilizar esteroides para prevenir el choque septicémico. Se están llevando a cabo estudios adicionales que podrían brindar información adicional aplicable a la práctica clínica.

Varios ensayos aleatorizados sobre el uso de hidrocortisona en bajas dosis en pacientes con choque septicémico revelaron un aumento importante en la hiperglucemia e hipernatremia (306) como efectos secundarios. Un estudio prospectivo pequeño demostró que la aplicación repetitiva en bolo de hidrocortisona provoca un aumento importante en la glucemia aunque este efecto de pico no se detectó durante la infusión continua. Además, se observó una considerable variabilidad entre individuos en este pico de glucemia después del bolo de hidrocortisona (315). Si bien no se pudo demostrar una asociación de la hiperglucemia y la hipernatremia con los desenlaces clínicos de los pacientes, las buenas prácticas incluyen estrategias para evitar o detectar estos efectos secundarios.

## I. HEMODERIADOS

**1. Recomendamos la administración de una transfusión de eritrocitos solo cuando la concentración de hemoglobina disminuya a < 7.0 g/dl en adultos, en ausencia de circunstancias atenuantes, como isquemia miocárdica, hipoxemia grave o hemorragia aguda (recomendación sólida, evidencia de calidad elevada).**

*Fundamento.* Dos ensayos clínicos realizados en pacientes septicémicos evaluaron los umbrales específicos para las

transfusiones de sangre. El ensayo TRISS (Transfusion Requirements in Septic Shock, requisitos de transfusión en pacientes con choque septicémico) abordó un umbral para transfusiones de 7 g/dl versus 9 g/dl en pacientes con choque septicémico después de la admisión en la ICU (316). Los resultados mostraron una mortalidad a 90 días, eventos isquémicos y uso de asistencia vital similares en los dos grupos de tratamiento con menor cantidad de transfusiones en el grupo del umbral más bajo. Los objetivos de hemoglobina en dos de los tres grupos de tratamiento del ensayo ProCESS (Protocol-Based Care for Early Septic Shock, atención basada en protocolo para el choque septicémico inicial) fueron una subparte de una estrategia de manejo de sepsis más completa (18). El grupo de EGDT recibió transfusiones cuando el nivel de hematocrito era < 30 % (hemoglobina 10 g/dl) y la ScvO<sub>2</sub> era < 70 % después de las intervenciones iniciales de reanimación en comparación con el grupo de atención habitual basada en el protocolo que recibió transfusiones de sangre solo cuando el valor de hemoglobina era < 7.5 g/dl. No se encontraron diferencias importantes entre los dos grupos para la mortalidad intrahospitalaria a 60 días o la mortalidad a 90 días. Si bien el ensayo ProCESS es una evaluación menos directa del tratamiento con transfusiones de sangre, ofrece información importante respecto de las transfusiones en la fase de reanimación aguda de la sepsis. Consideramos que la evidencia brinda una elevada certeza de que hay poca diferencia en la mortalidad y, si la hubiera, favorecería los umbrales de hemoglobina más bajos.

**2. No recomendamos el uso de eritropoyetina para el tratamiento de la anemia asociada a la sepsis (recomendación sólida, evidencia de calidad moderada).**

*Fundamento.* No hay información específica disponible respecto del uso de eritropoyetina en pacientes septicémicos, y los ensayos clínicos realizados sobre la administración de eritropoyetina en pacientes en estado crítico muestran una pequeña disminución en la necesidad de transfusiones de eritrocitos sin efectos en la mortalidad (317, 318). No se espera que el efecto de la eritropoyetina en la sepsis y el choque septicémico sea más beneficioso que en otras afecciones críticas. La administración de eritropoyetina puede asociarse a una mayor incidencia de eventos tromboticos en pacientes en estado crítico. Los pacientes con sepsis y choque septicémico pueden tener afecciones coexistentes que cumplan con las indicaciones para el uso de eritropoyetina o agentes similares.

**3. Sugerimos no utilizar plasma fresco congelado para corregir las anomalías de coagulación en ausencia de hemorragia o procedimientos invasivos planificados (recomendación débil, evidencia de muy baja calidad).**

*Fundamento.* No existen RCT relacionados con la transfusión profiláctica de plasma fresco congelado en pacientes septicémicos o en estado crítico con anomalías de coagulación. Las recomendaciones actuales se basan principalmente en la

opinión de expertos de que el plasma fresco congelado puede transfundirse cuando hay una deficiencia documentada de los factores de coagulación (aumento del tiempo de protrombina, proporción internacional normalizada o el tiempo de tromboplastina) y la presencia de hemorragia activa o antes de procedimientos quirúrgicos o invasivos (319). Además, las transfusiones de plasma fresco congelado por lo general no llegan a corregir el tiempo de protrombina en los pacientes sin hemorragia con anomalías leves. Ningún estudio sugiere que la corrección de anomalías de coagulación más graves puede beneficiar a pacientes que no tienen hemorragia.

**4. Sugerimos una transfusión profiláctica de plaquetas cuando los recuentos sean  $< 10\,000/\text{mm}^3$  ( $10 \times 10^9/l$ ) en ausencia de una hemorragia manifiesta y cuando los recuentos sean  $< 20\,000/\text{mm}^3$  ( $20 \times 10^9/l$ ) si el paciente tiene un riesgo importante de hemorragia. Los recuentos de plaquetas más elevados ( $\geq 50\,000/\text{mm}^3$  [ $50 \times 10^9/l$ ]) se recomiendan para la hemorragia activa, una cirugía o procedimientos invasivos (recomendación débil, evidencia de muy baja calidad).**

**Fundamento.** No existen RCT sobre la transfusión profiláctica de plaquetas en pacientes septicémicos o en estado crítico. Las recomendaciones y pautas actuales para la transfusión de plaquetas se basan en ensayos clínicos de transfusión profiláctica de plaquetas en pacientes con trombocitopenia inducida por el tratamiento (por lo general, pacientes con leucemia y trasplante de células madres) (320–327). La trombocitopenia en la sepsis probablemente se deba a una fisiopatología diferente de la disminución de la producción de plaquetas y a un mayor consumo de plaquetas. Los factores que pueden aumentar el riesgo de hemorragia e indicar la necesidad de un recuento de plaquetas más elevado generalmente están presentes en los pacientes con sepsis.

## J. INMUNOGLOBULINAS

**1. Sugerimos no utilizar inmunoglobulinas intravenosas en pacientes con sepsis o choque septicémico (recomendación débil, evidencia de baja calidad).**

**Fundamento.** No hay nuevos estudios que puedan respaldar esta recomendación. Un RCT multicéntrico más grande ( $n = 624$ ) (328) en pacientes adultos no encontró beneficios para la inmunoglobulina intravenosa (IVIg). El metanálisis Cochrane más reciente (329) diferencia entre las inmunoglobulinas intravenosas policlonales estándares (IVIgG) y las inmunoglobulinas policlonales enriquecidas con inmunoglobulina M (IVIgGM). En 10 estudios con IVIgG (1430 pacientes), la mortalidad entre los días 28 y 180 fue 29.6 % en el grupo de IVIgG y 36.5 % en el grupo de placebo (RR, 0.81; CI del 95 %, 0.70–0.93), y para los siete estudios con IVIgGM (528 pacientes), la mortalidad entre los días 28 y 60 fue 24.7 % en el grupo de IVIgGM y 37.5 % en el grupo de

placebo (RR, 0.66; CI del 95 %, 0.51–0.85). La certeza de estos estudios se calificó como baja para los ensayos de IVIgG, sobre la base del riesgo de sesgo y la heterogeneidad, y como moderada para los ensayos de IVIgGM, sobre la base del riesgo de sesgo. En otros metanálisis se detectaron resultados comparables (330). Sin embargo, después de la exclusión de ensayos de baja calidad, el análisis de Cochrane reciente (329) no reveló un beneficio para la supervivencia.

Estos hallazgos concuerdan con aquellos de dos metanálisis más antiguos (331, 332) de otros autores de Cochrane. Una revisión sistemática (332) incluyó un total de 21 ensayos y demostró una reducción en las muertes con el tratamiento con inmunoglobulinas (RR, 0.77; CI del 95 %, 0.68–0.88); sin embargo, los resultados de ensayos de calidad elevada únicamente (un total de 763 pacientes) no demostraron una diferencia estadísticamente significativa (RR, 1.02; CI del 95 %, 0.84–1.24). De manera similar, Laupland et al (331) encontraron una reducción importante en la mortalidad con el uso de tratamiento con IVIg (OR, 0.66; CI del 95 %, 0.53–0.83;  $p < 0.005$ ). Cuando solo se agruparon estudios de calidad elevada, los resultados dejaron de ser estadísticamente significativos (OR, 0.96); el OR para la mortalidad fue 0.96 (CI del 95 %, 0.71–1.3;  $p = 0.78$ ). Dos metanálisis que utilizaron criterios menos estrictos para identificar las fuentes de sesgo o que no indicaron los criterios que utilizaron para la evaluación de la calidad del estudio detectaron una mejora significativa en la mortalidad de pacientes con el tratamiento con IVIg (333–335). Finalmente, no hay valores de corte para los niveles de IgG plasmáticos en pacientes septicémicos, para los cuales la sustitución con IVIgG mejora los datos de desenlaces clínicos (334).

La mayoría de los estudios de IVIg son pequeños y algunos tienen un riesgo elevado de sesgo, el único estudio amplio ( $n = 624$ ) no demostró efectos (328). Los efectos de subgrupo entre las formulaciones enriquecidas con IgM y aquellas no enriquecidas revelan una heterogeneidad importante. Se consideraron el carácter indirecto y el sesgo de publicación, pero no se invocaron al calificar esta recomendación. La baja certidumbre de la evidencia llevó a la clasificación como recomendación débil. La información estadística que surge de los ensayos de calidad elevada no respalda el efecto benéfico de la IVIg policlonal. Alentamos la realización de estudios multicéntricos amplios para evaluar mejor la eficacia de otras preparaciones con inmunoglobulina policlonal intravenosa en pacientes con sepsis.

## K. PURIFICACIÓN DE LA SANGRE

**1. No hacemos ninguna recomendación respecto del uso de técnicas de purificación de la sangre.**

**Fundamento.** La purificación de la sangre incluye varias técnicas, como la hemofiltración de grandes volúmenes y hemoadsorción (o hemoperfusión), en la cual se colocan sorbentes en contacto con la sangre para eliminar endotoxinas

o citocinas; el intercambio o la filtración de plasma, por medio de la cual el plasma se separa de la sangre entera, se extrae y se reemplaza con suero fisiológico normal, albúmina o plasma fresco congelado; y el sistema híbrido: filtración y adsorción de plasma acopladas (CPFA) que combina la filtración y la adsorción de plasma por medio de un cartucho de resina que extrae las citocinas.

Cuando se consideran estas modalidades de purificación de sangre respecto del tratamiento convencional, los ensayos disponibles son, en general, pequeños, sin enmascaramiento y con un elevado riesgo de sesgo. La selección de pacientes fue poco clara y difería con las distintas técnicas. La hemoadsorción es la técnica más ampliamente investigada, en especial con fibras derivadas de poliestireno inmovilizadas con polimixina B para extraer las endotoxinas de la sangre. Un metanálisis reciente demostró un efecto favorable sobre la mortalidad general con esta técnica (336). No obstante, el efecto compuesto depende de una serie de estudios realizados en un único país (Japón), predominantemente por un grupo de investigadores. Un RCT amplio reciente llevado a cabo en pacientes con peritonitis relacionada a perforación orgánica dentro de las 12 horas después de una cirugía de emergencia no detectó beneficios de la hemoperfusión con polimixina B sobre la mortalidad y la falla orgánica, según se compara con el tratamiento estándar (337). La gravedad de la enfermedad de los pacientes del estudio, sin embargo, fue baja en general, lo que hace que estos hallazgos sean cuestionables. Se está llevando a cabo un RCT multicéntrico con enmascaramiento que podría brindar evidencia más sólida respecto de esta técnica (338).

Pocos RCT han evaluado la filtración plasmática, por sí sola o en combinación con la adsorción para la eliminación de citocinas (CPFA). Un RCT reciente que compara la CPFA con el tratamiento habitual se suspendió por su futilidad (339). Aproximadamente la mitad de los pacientes aleatorizados a CPFA recibieron tratamiento insuficiente, principalmente debido a la coagulación del circuito, lo que plantea dudas respecto de la factibilidad de la CPFA.

En vista de todas estas limitaciones, nuestra confianza en la evidencia es muy baja ya sea a favor o en contra de las técnicas de purificación sanguínea; por lo tanto, no brindamos una recomendación. Se requieren investigaciones más profundas para aclarar el beneficio clínico de las técnicas de purificación sanguínea.

## L. ANTICOAGULANTES

### 1. No recomendamos el uso de antitrombina para el tratamiento de la sepsis y el choque séptico (recomendación sólida, evidencia de calidad moderada).

**Fundamento.** La antitrombina es el anticoagulante más abundante en circulación en el plasma. La disminución de su actividad plasmática al inicio de la sepsis se relaciona con la coagulación intravascular diseminada (DIC) y un desenlace

clínico letal. Sin embargo, un ensayo clínico de fase III de dosis altas de antitrombina para adultos con sepsis y choque séptico, así como las revisiones sistemáticas de la antitrombina para los pacientes en estado crítico no demuestran ningún efecto benéfico sobre la mortalidad general. La antitrombina se asoció a un mayor riesgo de hemorragia (340, 341). Si bien los análisis post hoc de subgrupos de los pacientes con sepsis asociados con DIC demostraron una mejor supervivencia en los pacientes que recibieron antitrombina, no se puede recomendar el uso de este agente hasta que no se lleven a cabo más ensayos clínicos.

### 2. No hacemos recomendaciones respecto del uso de trombomodulina o heparina para el tratamiento de la sepsis y el choque séptico.

**Fundamento.** La mayoría de los RCT de trombomodulina soluble recombinante se han dirigido a la sepsis asociada con DIC, y una revisión sistemática sugirió un efecto benéfico sobre la supervivencia sin un aumento del riesgo de hemorragia (342, 343). Se está llevando a cabo un RCT de fase III sobre la sepsis asociada a DIC. El panel de recomendaciones ha decidido no hacer ninguna recomendación hasta que no estén disponibles estos nuevos resultados. Dos revisiones sistemáticas demostraron un posible beneficio para la supervivencia de la heparina en pacientes con sepsis sin un aumento en las hemorragias mayores (344). No obstante, el impacto general sigue siendo incierto y no se puede recomendar el uso de heparina hasta que no se realicen otros RCT.

La proteína C activada recombinante, que originalmente se recomendaba en las pautas SSC de 2004 y 2008, no demostró ser eficaz para los pacientes adultos con choque séptico según lo indican los resultados del estudio PROWESS-SHOCK, y fue retirada del mercado (345).

## M. VENTILACIÓN MECÁNICA

1. Recomendamos el uso de un objetivo de volumen corriente de 6 ml/kg del peso corporal previsto (PBW) en comparación con 12 ml/kg en pacientes adultos con ARDS inducido por la sepsis (recomendación sólida, evidencia de calidad elevada).
2. Recomendamos que el objetivo del límite superior para las presiones meseta sea 30 cm H<sub>2</sub>O en lugar de presiones meseta más altas en pacientes adultos con ARDS grave inducido por la sepsis (recomendación sólida, evidencia de calidad moderada).

**Fundamento.** Esta recomendación no se ha modificado con respecto a las recomendaciones anteriores. 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 y ARDS (346). Para este documento, hemos utilizado la definición de Berlín de 2012 y los términos

ARDS leve, moderado y grave ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ ,  $\leq 200$ , y  $\leq 100$  mm Hg, respectivamente) (347). Se han realizado varios ensayos multicéntricos aleatorizados en pacientes con ARDS confirmado para evaluar los efectos de la limitación de la presión inspiratoria a través de la moderación del volumen corriente (348–351). Estos estudios arrojaron resultados dispares, que podrían haber sido provocados por diferencias en las presiones de las vías aéreas en los grupos de tratamiento y de control (347, 350, 352). Varios metanálisis sugieren una reducción de la mortalidad en pacientes con una estrategia de presión y volumen limitados para el ARDS confirmado (353, 354).

El ensayo más grande con una estrategia de presión y volumen limitados mostró una reducción absoluta del 9 % en la mortalidad en pacientes con ARDS con respirador en un volumen corriente de 6 ml/kg en comparación con 12 ml/kg PBW y dirigido para una presión meseta de  $\leq 30$  cm H<sub>2</sub>O (350). El uso de estrategias de protección pulmonar para pacientes con ARDS está respaldado por ensayos clínicos y tiene amplia aceptación; sin embargo, el volumen corriente preciso de un paciente con ARDS en particular requiere el ajuste respecto de factores como la presión meseta, la presión positiva telespiratoria (PEEP) seleccionada, la distensibilidad toracoabdominal y el vigor del esfuerzo respiratorio del paciente. Los pacientes con acidosis metabólica profunda, elevada ventilación por minuto o baja estatura pueden requerir una manipulación adicional de los volúmenes corrientes. Algunos médicos consideran que puede ser seguro ventilar con volúmenes corrientes  $> 6$  ml/kg PBW siempre que la presión meseta pueda mantenerse en  $\leq 30$  cm H<sub>2</sub>O (355, 356). La validez de este valor máximo dependerá del esfuerzo del paciente, porque aquellos que respiren activamente generan presiones transpulmonares más altas para una determinada presión meseta que los pacientes que son inflados de manera pasiva. Por el contrario, los pacientes con paredes torácicas/abdominales muy rígidas y presiones pleurales elevadas pueden tolerar presiones meseta de  $> 30$  cm H<sub>2</sub>O porque las presiones transpulmonares serán menores. Un estudio retrospectivo sugiere que los volúmenes corrientes deben reducirse incluso con presiones meseta de  $\leq 30$  cm H<sub>2</sub>O (357) porque las presiones meseta más bajas se asocian a una menor mortalidad en situaciones de hospitalización (358). Un análisis reciente de mediación a nivel del paciente sugiere que un volumen corriente que provoca una presión de distensión (presión meseta menos PEEP determinada) por debajo de 12–15 cm H<sub>2</sub>O puede ser beneficioso en pacientes sin esfuerzos respiratorios espontáneos (359). Se requiere la validación prospectiva del ajuste de los volúmenes corrientes por parte de la presión de distensión antes de que se pueda recomendar este método.

En el ARDS se deben evitar los volúmenes corrientes elevados junto con presiones meseta altas. Los médicos deben utilizar como punto de partida el objetivo de reducir el volumen corriente en el curso de 1 a 2 horas desde el valor inicial hasta alcanzar el objetivo de un volumen corriente "bajo" ( $\approx 6$  ml/kg PBW) alcanzado conjuntamente con una presión telespiratoria

estable de  $\leq 30$  cm H<sub>2</sub>O. Si la presión meseta permanece en  $> 30$  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 a valores de hasta 4 ml/kg PBW. La frecuencia respiratoria debe aumentarse hasta un máximo de 35 inspiraciones/minuto durante la reducción del volumen corriente para mantener la ventilación por minuto. La ventilación con volumen y presión limitados puede llevar a hipercapnia incluso con estas frecuencias respiratorias máximas toleradas; esto parece ser seguro y bien tolerado en ausencia de contraindicaciones (p. ej., presión intracraneal elevada, crisis de la anemia falciforme).

Ningún método único de ventilación (control de la presión, control del volumen) ha demostrado sistemáticamente ser más beneficioso en comparación con otro que respete los mismos principios de protección pulmonar.

### 3. Sugerimos utilizar una PEEP más elevada en lugar de una más baja en pacientes adultos con ARDS de moderado a grave inducido por la sepsis (recomendación débil, evidencia de calidad moderada).

**Fundamento.** La elevación de la PEEP en el ARDS puede abrir las unidades pulmonares para que participen en el intercambio gaseoso. Esto puede aumentar la  $\text{PaO}_2$  cuando se aplica PEEP a través de un tubo endotraqueal o una máscara facial (360–362). En experimentos realizados en animales, al evitar un colapso alveolar telespiratorio se ayuda a minimizar las lesiones pulmonares inducidas por el respirador cuando se utilizan presiones estables relativamente altas. Tres ensayos multicéntricos amplios y un ensayo piloto que utilizaron niveles más altos contra niveles más bajos de PEEP junto con bajos volúmenes corrientes no demostraron daño ni beneficio (363–366). Un metanálisis a nivel del paciente no mostró beneficios en todos los pacientes con ARDS; sin embargo, los pacientes con ARDS moderado o grave ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$  mm Hg) tuvieron una menor mortalidad con el uso de una PEEP más elevada, mientras que aquellos con ARDS leve no la tuvieron (367). Un metanálisis a nivel del paciente de dos de los ensayos PEEP aleatorizados sugiere un beneficio para la supervivencia si aumenta la  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  con una PEEP más elevada y un efecto perjudicial si la  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  baja (368). Un pequeño ensayo aleatorizado sugirió que el ajuste de la PEEP para obtener una presión transpulmonar positiva según se estime por medio de un manómetro esofágico mejoró los desenlaces clínicos; se está llevando a cabo un ensayo confirmatorio (369). Un análisis de casi todos los ensayos aleatorizados de ventilación para protección pulmonar sugiere que la PEEP más alta muestra un beneficio si la presión de distensión cae con una mayor PEEP, lo que presumiblemente puede indicar una mayor distensibilidad pulmonar debido a la apertura de las unidades pulmonares (359).

Si bien evidencia de calidad moderada sugiere que una PEEP más elevada mejora los desenlaces clínicos en ARDS de moderado a grave, no está claro cuál es el método óptimo para la selección de una PEEP más elevada. Una opción es ajustar gradualmente la PEEP de acuerdo con las mediciones de

distensibilidad toracopulmonar con el objetivo de obtener la mejor distensibilidad o la presión de distensión más baja, para reflejar un equilibrio favorable del reclutamiento pulmonar y la sobredistensión (370). La segunda opción es aumentar gradualmente la PEEP en un volumen corriente de 6 ml/kg PBW hasta que la presión meseta de las vías aéreas sea 28 cm H<sub>2</sub>O (365). Una tercera opción es utilizar una tabla de ajuste de la dosis de PEEP/FiO<sub>2</sub> que ajuste la PEEP sobre la base de la combinación de FiO<sub>2</sub> y PEEP necesarias para mantener una oxigenación adecuada (350, 363–365, 368). Generalmente se requiere una PEEP > 5 cm H<sub>2</sub>O para evitar el colapso pulmonar (371).

#### **4. Sugerimos utilizar maniobras de reclutamiento en pacientes adultos con ARDS grave inducido por la sepsis (recomendación débil, evidencia de calidad moderada).**

**Fundamento.** Existen muchas estrategias para el tratamiento de la hipoxemia refractaria en pacientes con ARDS grave (372). La elevación temporaria de la presión transpulmonar puede facilitar la apertura de los alveolos atelectáticos para permitir el intercambio gaseoso (371), pero también podría sobredistender las unidades pulmonares aireadas, y provocar lesión pulmonar inducida por el respirador e hipotensión transitoria. La aplicación de una presión continua positiva de las vías aéreas (CPAP) parece mejorar la supervivencia (RR, 0.84; CI del 95 %, 0.74–0.95) y reducir la ocurrencia de hipoxia grave que requiera tratamiento de rescate (RR, 0.76; CI del 95 %, 0.41–1.40) en pacientes con ARDS. Si bien los efectos de las maniobras de reclutamiento mejoran la oxigenación inicialmente, los efectos pueden ser transitorios (373). Algunos pacientes con hipoxemia grave pueden obtener beneficios de las maniobras de reclutamiento junto con niveles más altos de PEEP, pero hay poca evidencia que respalde el uso habitual en todos los pacientes con ARDS (373). Se debe supervisar rigurosamente a todos los pacientes que reciban este tratamiento y se deben suspender las maniobras de reclutamiento si se observa un deterioro de las variables clínicas.

#### **5. Recomendamos el uso de la posición decúbito prono en lugar de decúbito supino en pacientes adultos con ARDS inducido por la sepsis y una proporción PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> de < 150 (recomendación sólida, evidencia de calidad moderada).**

**Fundamento.** En pacientes con ARDS y una proporción PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> de < 150, el uso de la posición decúbito prono en comparación con la posición decúbito supino dentro de las primeras 36 horas de la intubación, cuando se realice por > 16 horas al día, demostró una mejor supervivencia (374). Los metanálisis que incluyeron este estudio demostraron una menor mortalidad en pacientes tratados con posición decúbito prono en comparación con aquellos en posición decúbito supino (RR, 0.85; CI del 95 %, 0.71–1.01) así como una mejor oxigenación según se midió por el cambio en la proporción PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>

(mediana 24.03 más alta, CI del 95 %, 13.3–34.7 más alta) (375). La mayoría de los pacientes responden a la posición decúbito prono con mejor oxigenación y también pueden tener una mejor distensibilidad pulmonar (374, 376–379). Si bien la posición decúbito prono puede asociarse a complicaciones potencialmente mortales que incluyen la extracción accidental del tubo endotraqueal, esto no se hizo evidente en el análisis agrupado (RR, 1.09; CI del 95 %, 0.85–1.39). Sin embargo, la posición decúbito prono se asoció a un aumento en las úlceras de decúbito (RR, 1.37; CI del 95 %, 1.05–1.79) (375), y algunos pacientes tienen contraindicaciones para la posición decúbito prono (374).

En pacientes con hipoxia refractaria, se pueden considerar estrategias alternativas, como la ventilación con liberación de la presión de las vías aéreas y la oxigenación extracorporea de las membranas, como tratamientos de rescate en centros donde cuenten con experiencia al respecto (372, 380–383).

#### **6. No recomendamos el uso de ventilación de alta frecuencia oscilatoria (HFOV) en pacientes adultos con ARDS inducido por la sepsis (recomendación sólida, evidencia de calidad moderada).**

**Fundamento.** La HFOV tiene ventajas teóricas que hacen de esta opción un modo de ventilación atractivo para los pacientes con ARDS. Recientemente se han publicado dos RCT amplios que evalúan el uso habitual de HFOV en ARDS de moderado a grave (384, 385). Un ensayo se interrumpió anticipadamente porque la mortalidad fue más alta en los pacientes aleatorizados a HFOV (384). Con estos estudios recientes, cinco RCT en total (1580 pacientes) han evaluado el rol de la HFOV en el ARDS. Los análisis agrupados no demuestran un efecto sobre la mortalidad (RR, 1.04; CI del 95 %, 0.83–1.31) y una mayor duración de la ventilación mecánica (MD, 1.1 días más; CI del 95 %, 0.03–2.16) en pacientes aleatorizados a HFOV. Se observó un aumento en barotraumatismos en los pacientes tratados con HFOV (RR, 1.19; CI del 95 %, 0.83–1.72); sin embargo, esto se basó en evidencia de muy baja calidad.

El rol de la HFOV como técnica de rescate para el ARDS refractario sigue siendo poco claro; sin embargo, no recomendamos su utilización inicial en pacientes con ARDS de moderado a grave debido a la falta de beneficios demostrados y una posible señal de daño.

#### **7. No hacemos recomendaciones respecto del uso de ventilación no invasiva (NIV) para pacientes con ARDS inducido por la sepsis.**

**Fundamento.** La NIV puede tener beneficios teóricos en pacientes con insuficiencia respiratoria inducida por la sepsis, como mejores habilidades de comunicación, menor necesidad de sedación y ausencia de necesidad de intubación. Sin embargo, la NIV puede impedir el uso de ventilación con bajo volumen corriente o el alcance de niveles adecuados de PEEP, dos estrategias de ventilación que han mostrado beneficios incluso en el ARDS de leve a moderado (365, 386). Asimismo,

a diferencia de las indicaciones como edema pulmonar cardiogénico o una exacerbación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica donde el uso de NIV es breve, el ARDS con frecuencia tarda días o semanas en mejorar, y el uso prolongado de NIV puede provocar complicaciones como lesiones cutáneas en la cara, ingesta inadecuada de alimentos y falta de descanso de los músculos respiratorios.

Algunos RCT pequeños han demostrado beneficios para el tratamiento con NIV del ARDS leve o incipiente o de la insuficiencia respiratoria hipóxica de novo; sin embargo, estos resultados se obtuvieron en poblaciones de pacientes altamente selectivas (387, 388). Hace poco tiempo, un RCT más amplio en pacientes con insuficiencia respiratoria hipoxémica comparó la NIV con el tratamiento habitual con oxígeno o las cánulas nasales de alto flujo (389). Este estudio demostró una mejor supervivencia a 90 días con oxígeno de alto flujo en comparación con el tratamiento habitual o NIV; sin embargo, la técnica NIV no estaba estandarizada y la experiencia en los centros difería. Si bien el oxígeno de alto flujo no se ha analizado en el presente, es posible que esta técnica tenga un papel más importante en el tratamiento de la insuficiencia respiratoria hipóxica y el ARDS en el futuro.

En consideración de la incertidumbre respecto de si los médicos pueden identificar a los pacientes con ARDS en los cuales el uso de NIV puede ser beneficioso, no hemos hecho una recomendación a favor o en contra de esta intervención. Si se utiliza NIV para pacientes con ARDS, sugerimos una supervisión rigurosa de los volúmenes corrientes.

#### **8. Sugerimos utilizar agentes de bloque neuromuscular (NMBA) por $\leq 48$ horas en pacientes adultos con ARDS inducido por la sepsis y una proporción $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ de $< 150$ mm Hg (recomendación débil, evidencia de calidad moderada).**

**Fundamento.** La indicación más frecuente para el uso de NMBA en la ICU es facilitar la ventilación mecánica (390). Cuando se utilizan de manera adecuada, estos agentes pueden mejorar la distensibilidad de la pared torácica, evitar la falta de sincronía respiratoria y reducir las presiones máximas de las vías respiratorias (391). La parálisis muscular también puede reducir el consumo de oxígeno al disminuir el trabajo de la respiración y el flujo sanguíneo de los músculos respiratorios (392). Sin embargo, un RCT controlado con placebo en pacientes con sepsis grave demostró que el suministro de oxígeno, el consumo de oxígeno y el pH interno de la mucosa gástrica no mejoraron durante el bloqueo neuromuscular profundo (393).

Un RCT sobre las infusiones continuas de cisatracurio en pacientes con ARDS incipiente y una proporción  $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 < 150$  mm Hg mostró mejores tasas ajustadas de supervivencia y más días sin falla orgánica sin un mayor riesgo en la debilidad adquirida en la ICU en comparación con los pacientes tratados con placebo (394). Los investigadores utilizaron una dosis fija de cisatracurio sin monitoreo a la estimulación en tandas de cuatro; la mitad de los pacientes del grupo de placebo recibieron

al menos una única dosis de NMBA. Cabe destacar que los grupos en la rama intervencional y de control tenían ventilación mecánica con ciclos de volumen y limitación de presión. Si bien muchos de los pacientes en este ensayo parecían cumplir con los criterios para la sepsis, no queda claro si se obtendrían resultados similares en pacientes septicémicos o en pacientes con otros modos de ventilación. Análisis agrupados que incluyen tres ensayos que revisaron el rol de los NMBA en el ARDS, incluso el nombrado más arriba, mostraron una mejora en la supervivencia (RR, 0.72; CI del 95 %, 0.58–0.91) y una menor frecuencia de barotraumatismo (RR, 0.43; CI del 95 %, 0.20–0.90) en aquellos que recibieron NMBA (395).

Algunos estudios de casos y estudios observacionales prospectivos han sugerido una asociación entre el uso de NMBA y miopatías o neuropatías en la población en estado crítico (391, 396–399), pero se desconocen los mecanismos por los cuales los NMBA producen o contribuyen a las miopatías o neuropatías en estos pacientes. Los análisis agrupados de los datos de los RCT no demostraron un aumento en la debilidad neuromuscular en aquellos que recibieron NMBA (RR, 1.08; CI del 95 %, 0.83–1.41); sin embargo, esto se basó en evidencia de muy baja calidad (395). En consideración de la incertidumbre que persiste respecto de estos importantes desenlaces clínicos y el equilibrio entre los beneficios y los posibles riesgos, el panel decidió que lo más adecuado era una recomendación débil. Si se utilizan NMBA, los médicos deben asegurar una sedación y analgesia adecuadas para el paciente (400, 401); las recomendaciones para la práctica clínica recientemente actualizadas están disponibles para consulta específica (402).

#### **9. Recomendamos una estrategia conservadora respecto de los líquidos para los pacientes con ARDS inducido por la sepsis confirmado que no tengan evidencia de hipoperfusión tisular (recomendación sólida, evidencia de calidad moderada).**

**Fundamento.** Los mecanismos para el desarrollo de edema pulmonar en pacientes con ARDS incluyen mayor permeabilidad capilar, mayor presión hidrostática y menor presión oncótica (403). Estudios prospectivos pequeños en pacientes con enfermedad crítica y ARDS han sugerido que un aumento menor del peso está asociado con una mejor oxigenación (404) y menor cantidad de días de ventilación mecánica (405, 406). Una estrategia conservadora respecto de los líquidos para minimizar la infusión de líquidos y el aumento de peso en pacientes con ARDS, basada en la medición de un catéter CVP o en la arteria pulmonar (PA) (presión de enclavamiento de la PA), junto con variables clínicas para guiar el tratamiento, llevó a una menor cantidad de días con ventilación mecánica y menor duración de la estancia en la ICU sin que altere la incidencia de insuficiencia renal o las tasas de mortalidad (407). Esta estrategia solo se utilizó en pacientes con ARDS confirmado, algunos de los cuales tuvieron choque septicémico durante su estancia en la ICU, y los intentos activos



para reducir el volumen de líquidos solo se llevaron a cabo fuera de los períodos de choque septicémico.

**10. No recomendamos el uso de agonistas  $\beta$ -2 para el tratamiento de pacientes con ARDS inducido por la sepsis sin broncoespasmo (recomendación sólida, evidencia de calidad moderada).**

**Fundamento.** Los pacientes con ARDS inducido por la sepsis a menudo presentan mayor permeabilidad vascular; los datos preclínicos sugieren que los agonistas  $\beta$ -adrenérgicos pueden apurar la reabsorción del edema alveolar (408). Tres RCT (646 pacientes) evaluaron los agonistas  $\beta$  en pacientes con ARDS (408–410). En dos de estos ensayos, se comparó la administración de salbutamol (15  $\mu$ g/kg del peso corporal ideal) intravenosa (408, 409) con placebo, mientras que el tercer ensayo comparó el albuterol inhalado versus placebo (410). La asignación de los grupos se realizó con enmascaramiento en los tres ensayos y dos de los ensayos se interrumpieron anticipadamente debido a futilidad o daño (409, 411). Más de la mitad de los pacientes inscritos en los tres ensayos tenía sepsis pulmonar o no pulmonar como la causa del ARDS.

Los análisis agrupados sugieren que los agonistas  $\beta$  pueden reducir la supervivencia hasta el alta del hospital en pacientes con ARDS (RR, 1.22; CI del 95 %, 0.95–1.56) mientras que reducen de manera significativa la cantidad de días sin respirador (MD, -2.19; CI del 95 %, -3.68 a -0.71) (412). El uso de agonistas  $\beta$  también causó más arritmias (RR, 1.97; CI del 95 %, 0.70–5.54) y más taquicardia (RR, 3.95; CI del 95 %, 1.41–11.06).

Los agonistas  $\beta$ -2 pueden tener indicaciones específicas en pacientes en estado crítico, como por ejemplo el tratamiento de broncoespasmo e hipercaliemia. En ausencia de estas afecciones, no recomendamos utilizar agonistas  $\beta$ , ya sea por vía intravenosa o en aerosol, para el tratamiento de pacientes con ARDS inducido por la sepsis.

**11. No recomendamos el uso habitual de un catéter en la arteria pulmonar (PA) en pacientes con ARDS inducido por la sepsis (recomendación sólida, evidencia de calidad elevada).**

**Fundamento.** Esta recomendación no se ha modificado con respecto a las recomendaciones anteriores. Si bien la inserción de un catéter en la PA puede brindar información útil respecto del estado de volumen y la función cardiaca, estos beneficios pueden echarse por tierra por las diferencias en la interpretación de los resultados (413, 414), la mala correlación de las presiones de oclusión de la PA con la respuesta clínica (415) y la falta de una estrategia basada en el catéter en la PA que demuestre mejorar los desenlaces clínicos de los pacientes (416). Los análisis agrupados de dos ensayos multicéntricos aleatorizados, uno con 676 pacientes con choque septicémico o ARDS (417) y otro con 1000 pacientes con ARDS (418) no pudieron demostrar ningún beneficio asociado con el uso de un catéter en la PA sobre la mortalidad (RR, 1.02; CI del 95 %,

0.96–1.09) ni sobre la estancia en la ICU (media de diferencia 0.15 días más prolongada; CI del 95 %, 0.74 días menos prolongada – 1.03 días más prolongada) (407, 419–421). Se debe considerar esta falta de beneficio demostrado en el contexto de los mayores recursos requeridos. Independientemente de esto, ciertos pacientes con sepsis pueden ser candidatos para la inserción de un catéter en la PA si las decisiones de tratamiento dependen de la información que solo podría obtenerse desde mediciones de un catéter en la PA.

**12. Sugerimos utilizar volúmenes corrientes más bajos en lugar de más altos en pacientes adultos con dificultad respiratoria inducida por la sepsis sin ARDS (recomendación débil, evidencia de baja calidad).**

**Fundamento.** Se ha demostrado que la ventilación con bajo volumen corriente (4–6 ml/kg) es beneficiosa para los pacientes con ARDS confirmado (422) al limitar las lesiones pulmonares inducidas por el respirador. Sin embargo, el efecto de la ventilación con volumen y presión limitados es menos claro en los pacientes con sepsis que no tienen ARDS. Los metanálisis demuestran los beneficios de la ventilación con un bajo volumen corriente en pacientes sin ARDS, incluso una reducción en la duración de la ventilación mecánica (MD, 0.64 días menos; CI del 95 %, 0.49–0.79) y la disminución del desarrollo de ARDS (RR, 0.30; CI del 95 %, 0.16–0.57) sin impacto sobre la mortalidad (RR, 0.95; CI del 95 %, 0.64–1.41). Un aspecto importante a destacar es que la certeza sobre estos datos está limitada por el carácter indirecto dado que los estudios incluidos variaban mucho respecto de las poblaciones inscritas, ya que la mayoría examinan a pacientes perioperatorios y muy pocos se centran en pacientes de la ICU. El uso de bajos volúmenes corrientes en pacientes que se someten a cirugía abdominal, que pueden incluir a pacientes septicémicos, ha demostrado disminuir la incidencia de insuficiencia respiratoria, reducir la estancia y provocar menos episodios postoperatorios de sepsis (423). Los análisis de subgrupo realizados únicamente en los estudios que inscribieron pacientes en estado crítico (424) sugieren beneficios similares de la ventilación con bajo volumen corriente sobre la duración de la ventilación mecánica y el desarrollo de ARDS, pero están más limitados por la imprecisión debido a la pequeña cantidad de estudios que se incluyeron. A pesar de estas inquietudes metodológicas, se cree que los beneficios de la ventilación con bajo volumen corriente en pacientes sin ARDS superan cualquier posible daño. Los RCT planificados pueden brindar información para prácticas en el futuro.

**13. Recomendamos que los pacientes con sepsis y ventilación mecánica se mantengan con la cabecera de la cama elevada entre 30 y 45 grados para limitar el riesgo de aspiración y para evitar el desarrollo de neumonía asociada al respirador (VAP) (recomendación sólida, evidencia de baja calidad).**

**Fundamento.** Se ha demostrado que la posición reclinada disminuye la incidencia de VAP (425). La alimentación enteral aumenta el riesgo de presentar VAP; el 50 % de los pacientes que se alimentaron en forma enteral en posición supina presentaron VAP, en comparación con el 9 % de aquellos que se alimentaron en posición reclinada (425). Sin embargo, la posición de la cama se monitoreó solo una vez al día y los pacientes que no alcanzaron la elevación deseada de la cama no se incluyeron en el análisis (425). Un estudio no mostró una diferencia en la incidencia de VAP entre pacientes mantenidos en posición reclinada y aquellos en posición decúbito supino (426); los pacientes asignados al grupo en posición reclinada no alcanzaron uniformemente la elevación deseada para la cabecera de la cama, y la elevación de la cabecera de la cama en el grupo con posición decúbito supino se acercó a aquella del grupo en posición reclinada antes del día 7 (426). Cuando sea necesario, los pacientes pueden ponerse en posición plana para los procedimientos, mediciones hemodinámicas y durante los episodios de hipotensión. Los pacientes no deben recibir alimentación enteral mientras están en posición decúbito supino. No hay nuevos estudios publicados desde las últimas recomendaciones que pudieran informar un cambio en la solidez de la recomendación para la versión actual. El perfil de la evidencia para esta recomendación demostró una evidencia de baja calidad. La falta de nuevas evidencias, junto con el bajo riesgo de la elevación de la cabecera de la cama y la alta factibilidad de implementación debido a la frecuencia de la práctica llevó a una recomendación sólida. Hay un subgrupo pequeño de pacientes, como aquellos con traumatismos con lesiones en la columna vertebral, en quienes esta recomendación no se aplicaría.

**14. Recomendamos el uso de ensayos de respiración espontánea en pacientes con sepsis que estén con ventilación mecánica y listos para la desconexión gradual del respirador (recomendación sólida, evidencia de calidad elevada).**

**Fundamento.** Las opciones para los ensayos de respiración espontánea incluyen un bajo nivel de asistencia de presión, CPAP ( $\approx 5$  cm H<sub>2</sub>O) o el uso de una pieza en T. Unas recomendaciones de prácticas clínicas que se publicaron recientemente sugieren el uso de un aumento en la presión inspiratoria en lugar de una pieza en T o CPAP para un ensayo inicial de respiración espontánea para adultos hospitalizados en situación aguda con ventilación mecánica durante más de 24 horas (427). Los ensayos de respiración espontánea llevados a cabo diariamente en pacientes bien seleccionados reducen la duración de la ventilación mecánica y del proceso de desconexión del respirador tanto en los ensayos individuales como en el análisis agrupado de los ensayos individuales (428–430). Estos ensayos de respiración deben realizarse junto con un ensayo de despertar espontáneo (431). La realización exitosa de los ensayos de respiración espontánea lleva a una alta probabilidad de éxito en la interrupción anticipada de la ventilación mecánica con un daño mínimo demostrado.

**15. Recomendamos el uso de un protocolo de desconexión gradual del respirador en pacientes con dificultad respiratoria inducida por la sepsis que estén con ventilación mecánica que puedan tolerar esta desconexión (recomendación sólida, evidencia de calidad moderada).**

**Fundamento.** Los protocolos permiten la estandarización de los planes clínicos para facilitar el tratamiento deseado (432). Estos protocolos pueden incluir ensayos de respiración espontánea, reducción gradual de la asistencia y desconexión gradual del respirador generada por computadora. Los análisis agrupados demuestran que los pacientes tratados con una desconexión protocolizada del respirador en comparación con la atención usual tuvieron una duración más corta en la desconexión del respirador (–39 horas; CI del 95 %, –67 horas a –11 horas) y una estancia más breve en la ICU (–9 horas; CI del 95 %, –15 a –2). No se observó una diferencia entre los grupos en lo que respecta a la mortalidad en la ICU (OR, 0.93; CI del 95 %, 0.58–1.48) ni en la necesidad de reintubación (OR, 0.74; CI del 95 %, 0.44–1.23) (428).

## N. SEDACIÓN Y ANALGESIA

**1. Recomendamos minimizar la sedación continua o intermitente en los pacientes con sepsis que estén con ventilación mecánica, con el objetivo de lograr criterios de valoración de ajuste de dosis específicos (BPS).**

**Fundamento.** La limitación del uso de sedación en pacientes en estado crítico que estén utilizando ventilación reduce la duración de la ventilación mecánica y la estancia en la ICU y el hospital, y permite una movilización más temprana (433, 434). Si bien estos datos surgen de estudios realizados en una amplia variedad de pacientes en estado crítico, no hay motivo para creer que los pacientes septicémicos no obtendrán los mismos beneficios de la minimización de la sedación.

Varias estrategias han demostrado reducir el uso de sedantes y la duración de la ventilación mecánica. Los protocolos dirigidos por el personal de enfermería que incorporan una escala de sedación probablemente lleven a mejores desenlaces clínicos; sin embargo, el beneficio depende de la cultura y las prácticas locales existentes (435, 436). Otra opción para limitar sistemáticamente el uso de sedación es la administración intermitente, y no continua, de sedantes (437, 438). En un ensayo aleatorizado realizado en un único centro, la interrupción de la sedación diaria (DSI) se asoció a mejores desenlaces clínicos, en comparación con la atención habitual (430); sin embargo, en un RCT multicéntrico, no se observó una ventaja para la DSI cuando los pacientes recibían tratamiento con un protocolo de sedación, y el personal de enfermería percibió una carga laboral más pesada (439). Un metanálisis Cochrane reciente no encontró evidencias sólidas de que la DSI altere la duración de la ventilación mecánica, la mortalidad, la

estancia en la ICU o el hospital, las tasas de eventos adversos o el consumo de fármacos para los adultos en estado crítico que reciben ventilación mecánica, en comparación con estrategias de sedación que no incluyen DSI; sin embargo, la interpretación de estos resultados se ve limitada por la imprecisión y la heterogeneidad clínica (440). Otra estrategia es el uso primario de opioides por sí solos, en lugar de sedantes, el cual demostró ser factible en la mayoría de los pacientes que estaban con ventilación en un ensayo realizado en un único centro, y se asoció con una liberación más rápida de la ventilación mecánica (441). Finalmente, el uso de fármacos de acción corta como propofol y dexmedetomidina puede llevar a mejores desenlaces clínicos que el uso de benzodiazepinas (442–444). Las recomendaciones recientes sobre dolor, agitación y delirio brindan más detalles sobre la implementación de tratamiento sedante, incluidos los enfoques no farmacológicos para el tratamiento del dolor, la agitación y el delirio (445).

Independientemente del método, hay disponible un corpus importante de evidencia indirecta que demuestra el beneficio de limitar la sedación en los pacientes que requieran ventilación mecánica y sin contraindicaciones. Como tal, esta debe ser la mejor práctica para los pacientes en estado crítico, incluso aquellos con sepsis.

## O. CONTROL DE LA GLUCEMIA

- 1. Recomendamos un enfoque protocolizado para el control de la glucemia en pacientes con sepsis en la ICU, en el cual se debe iniciar la administración de insulina cuando dos niveles de glucemia consecutivos sean > 180 mg/dl. Este método está dirigido a un nivel máximo de glucemia de  $\leq 180$  mg/dl en lugar de un máximo de  $\leq 110$  mg/dl (recomendación sólida, evidencia de calidad elevada).**
- 2. Recomendamos monitorear los valores de glucemia cada 1 o 2 horas hasta que los valores de glucemia y las tasas de infusión de insulina estén estables, posteriormente cada 4 horas en los pacientes que reciban infusiones de insulina (BPS).**
- 3. Recomendamos precaución en la interpretación de los valores de glucemia que se obtengan a través de análisis de diagnóstico inmediato de la sangre capilar debido a que estas mediciones pueden no calcular con precisión los valores de glucosa en sangre arterial o en plasma (BPS).**
- 4. Sugerimos el uso de sangre arterial en lugar de sangre capilar para los análisis de diagnóstico inmediato que usan glucómetros si los pacientes tienen catéteres arteriales (recomendación débil, evidencia de baja calidad).**

**Fundamento.** Un RCT llevado a cabo en un único centro en 2001 demostró una reducción en la mortalidad en la ICU con la administración intensiva de insulina intravenosa (protocolo Leuven) con el objetivo de alcanzar un nivel de glucemia de

80–110 mg/dl (446). Un segundo ensayo aleatorizado del tratamiento intensivo con insulina que utilizó el protocolo Leuven inscribió a pacientes médicos de tres ICU con una estancia esperada en la ICU de más de tres días; no se observó una reducción general en la mortalidad (447).

Desde la aparición de estos estudios (446, 447), se han realizado varios RCT (448–455) y metanálisis (456–462) sobre el tratamiento intensivo con insulina. Los RCT estudiaron poblaciones combinadas de pacientes de la ICU quirúrgicos y médicos, y determinaron que el tratamiento intensivo con insulina no disminuyó en forma significativa la mortalidad, mientras que el ensayo NICE-SUGAR demostró un aumento en la mortalidad (451). Todos los estudios informaron una incidencia mucho más elevada de hipoglucemia grave (glucosa  $\leq 40$  mg/dl) (6%–29%) con el tratamiento intensivo con insulina. Varios metanálisis confirmaron que el tratamiento intensivo con insulina no se asoció a un beneficio para la mortalidad en pacientes de la ICU quirúrgicos, médicos o combinados. El metanálisis realizado por Song et al (462) evaluó únicamente a pacientes septicémicos y determinó que el tratamiento intensivo con insulina no cambió la mortalidad a 28 o 90 días, pero se asoció a una mayor incidencia de hipoglucemia. El valor de inicio del protocolo de insulina para niveles de glucosa > 180 mg/dl con un nivel máximo objetivo de glucemia de < 180 mg/dl surge del ensayo NICE-SUGAR, que utilizó estos valores para el inicio y la interrupción del tratamiento. El ensayo NICE-SUGAR es el más amplio y convincente a la fecha sobre el control de la glucosa en pacientes de la ICU debido a su inclusión de múltiples ICU y hospitales y una población general de pacientes. Varias organizaciones médicas como la American Association of Clinical Endocrinologists, la American Diabetes Association, la American Heart Association, la American College of Physicians y la Society of Critical Care Medicine han publicado declaraciones de consenso para el control glucémico de los pacientes hospitalizados (463, 464). Estas declaraciones por lo general estaban dirigidas a niveles de glucosa de entre 140 y 180 mg/dl. Debido a que no hay evidencia de que un objetivo entre 140 y 180 mg/dl sea diferente de un objetivo de 110 a 140 mg/dl, las recomendaciones presentes utilizan un objetivo máximo de glucemia de  $\leq 180$  mg/dl sin un objetivo inferior, excepto la hipoglucemia. Los rangos más estrictos, como 110–140 mg/dl, pueden ser apropiados para ciertos pacientes si esto se puede alcanzar sin una hipoglucemia importante (463, 465). El tratamiento debe evitar la hiperglucemia (> 180 mg/dl), la hipoglucemia y las grandes inestabilidades en los niveles de glucemia que se han asociado a una mortalidad más alta (466–471). La continuación de las infusiones de insulina, especialmente después de la interrupción de la nutrición, se ha identificado como un factor de riesgo para la hipoglucemia (454). Una nutrición equilibrada se puede asociar a un menor riesgo de hipoglucemia (472). No parece que la hiperglucemia y las variaciones en los niveles de glucosa se asocien a un aumento en las tasas de mortalidad en pacientes diabéticos, en comparación con pacientes no diabéticos (473–475). Los pacientes con diabetes e hiperglucemia crónica, insuficiencia

renal terminal o pacientes de la ICU médicos versus quirúrgicos pueden requerir rangos de glucemia más altos (476, 477).

Varios factores pueden afectar la precisión y la capacidad de reproducción de las pruebas de diagnóstico inmediato de glucosa en sangre capilar, como el tipo y el modelo del dispositivo utilizado, la experiencia del usuario y factores propios del paciente, incluyendo hematocrito (elevación ficticia con anemia), PaO<sub>2</sub> y fármacos (478). Se ha detectado que los valores plasmáticos de glucosa obtenidos con las pruebas de diagnóstico inmediato de sangre capilar son potencialmente incorrectos, con frecuentes elevaciones ficticias (479–481) a lo largo del rango de los niveles de glucosa, pero especialmente en los rangos hipoglucémicos e hiperglucémicos (482) y en los pacientes con choque septicémico (que reciben vasopresores) (478, 480). Una revisión de los estudios determinó que la precisión de las mediciones de glucosa obtenidas con analizadores de gases arteriales y glucómetros con el uso de sangre arterial es significativamente más alta que en las mediciones que se obtienen con glucómetros que utilizan sangre capilar (480). La U.S. Food and Drug Administration ha declarado que "los pacientes en estado crítico no deben ser analizados con glucómetros ya que los resultados pueden ser incorrectos", y los Centers for Medicare and Medicaid Services tienen planes de implementar la prohibición del uso para indicaciones no autorizadas de monitores para pruebas de diagnóstico inmediato de glucosa en sangre capilar en pacientes en estado crítico (483). Varios expertos médicos han declarado que es necesario una moratoria en este plan (484). Si bien la intención es proteger a los pacientes de daños ocasionados por una valoración incorrecta en sangre capilar, una prohibición podría ser más perjudicial ya que los resultados de las pruebas realizadas en un laboratorio central tardan mucho más tiempo que las pruebas de diagnóstico rápido con glucómetros.

Una revisión de 12 protocolos publicados sobre infusión de insulina para pacientes en estado crítico mostró una gran variabilidad en las recomendaciones de dosis y un control variable de la glucosa (485). Esta falta de consenso sobre la pauta posológica óptima para la insulina intravenosa puede reflejar la variabilidad en los factores del paciente (gravedad de la enfermedad, entorno médico versus quirúrgico) o los patrones de la práctica clínica (p. ej., enfoques respecto de la alimentación, dextrosa intravenosa) en los entornos en los que se desarrollaron y evaluaron estos protocolos. Por el contrario, algunos protocolos pueden ser más eficaces que otros, una conclusión que se ve respaldada por la amplia variabilidad en las tasas de hipoglucemia que se informaron con los protocolos. Por lo tanto, la utilización de protocolos de insulina establecidos es importante no solo para la atención clínica sino también para llevar a cabo ensayos clínicos para evitar la hipoglucemia, eventos adversos y la finalización prematura de ensayos antes de que se pueda determinar la señal de eficacia, si la hubiera. Varios estudios han sugerido que los algoritmos informatizados producen un control glucémico más estrecho con un menor riesgo de hipoglucemia (486, 487). Los sistemas de asistencia informática para decisiones y los sistemas de bucle cerrado completamente automatizados para el control de la

glucemia son factibles, pero todavía no se han incorporado a la atención habitual. Se requiere un estudio más profundo de protocolos validados, seguros y eficaces, y de sistemas de bucle cerrado para el control de las concentraciones y la variabilidad de la glucemia en la población de pacientes con sepsis.

## P. TRATAMIENTO RENAL SUSTITUTIVO

1. **Sugerimos el uso de tratamiento renal sustitutivo continuo (CRRT) o intermitente en pacientes con sepsis o lesión renal aguda (recomendación débil, evidencia de calidad moderada).**
2. **Sugerimos utilizar CRRT para facilitar el tratamiento del equilibrio hidroelectrolítico en pacientes septicémicos hemodinámicamente inestables (recomendación débil, evidencia de muy baja calidad).**
3. **Sugerimos evitar el uso de RRT en pacientes con sepsis o lesión renal aguda que tengan un aumento de la creatinina u oliguria sin otros indicadores definitivos para el tratamiento con diálisis (recomendación débil, evidencia de baja calidad).**

**Fundamento.** Si bien numerosos estudios no aleatorizados han informado una tendencia poco importante hacia una supervivencia mejorada con el uso de métodos continuos (488–494), dos metanálisis (495, 496) informaron la ausencia de diferencias importantes en la mortalidad durante la hospitalización entre los pacientes que recibieron CRRT y RRT intermitente. Esta ausencia de un beneficio aparente de una modalidad respecto de la otra persiste incluso cuando el análisis está restringido a RCT (496). A la fecha, se han publicado cinco RCT prospectivos (497–501); cuatro no detectaron una diferencia importante en la mortalidad (497, 498, 500, 501), mientras que uno detectó una mortalidad significativamente más alta en el grupo con tratamiento continuo (499); pero una aleatorización no equilibrada había llevado a una gravedad inicial más alta de la enfermedad en este grupo. Cuando se utilizó un modelo con múltiples variables para corregir la gravedad de la enfermedad, no se observó una diferencia en la mortalidad entre los grupos. La mayoría de los estudios que comparan los modos de RRT en pacientes en estado crítico han incluido pocos desenlaces clínicos y han tenido un riesgo elevado de sesgo (p. ej., falla en la aleatorización, modificaciones del protocolo terapéutico durante el periodo del estudio, combinación de diferentes tipos de CRRT, pocos grupos heterogéneos de inscriptos). El RCT más reciente y más amplio (501) inscribió 360 pacientes y no observó una diferencia significativa en la supervivencia entre los grupos con tratamiento continuo o intermitente. Consideramos que la certeza total de la evidencia es moderada y no respalda los tratamientos continuos en la sepsis independientemente de las necesidades de tratamiento renal sustitutivo.

Para esta revisión de las recomendaciones, no se identificaron otros RCT que evaluaran la tolerancia hemodinámica de la RRT continua respecto de la intermitente.

De tal manera, persiste la evidencia limitada y contradictoria. Dos ensayos prospectivos (497, 502) han informado una mejor tolerancia hemodinámica con el tratamiento continuo sin mejora en la perfusión regional (502) ni beneficio para la supervivencia (497). Otros cuatro estudios no detectaron ninguna diferencia significativa en la MAP ni una caída en la presión sistólica entre los dos métodos (498, 500, 501, 503). Dos estudios informaron una mejora importante en la consecución de los objetivos con los métodos continuos (497, 499) respecto del control del equilibrio hidroelectrolítico.

En la revisión actual de literatura se identificaron otros dos RCT que informan el efecto de diferentes dosis de CRRT en los desenlaces clínicos de pacientes con falla renal aguda (504, 505). Ambos estudios inscribieron pacientes con sepsis y lesión renal aguda y no demostraron ninguna diferencia en la mortalidad asociada a una dosis más alta de RRT. Dos ensayos aleatorizados, multicéntricos, amplios que compararon la dosis del tratamiento renal sustitutivo (estudio Acute Renal Failure Trial Network en Estados Unidos y estudio RENAL en Australia y Nueva Zelanda) tampoco pudieron demostrar el beneficio de una dosis más agresiva de tratamiento renal sustitutivo (506, 507). Un metanálisis de todos los pacientes septicémicos incluidos en todos los RCT relevantes ( $n = 1505$ ) no demostró una relación importante entre la dosis y la mortalidad; el estimado puntual, sin embargo, favorece las dosis de CRRT  $> 30$  ml/kg/h. Debido a riesgo de sesgo, incoherencia e imprecisión, la confianza en el estimado es muy baja, por lo que se requieren investigaciones más profundas. Una dosis típica de CRRT sería de 20–25 ml/kg/h de generación de efluentes.

Un ensayo pequeño del año 2002 (504) evaluó el inicio precoz versus el "tardío" o "demorado" de la RRT; incluyó solo cuatro pacientes con sepsis y no demostró ningún beneficio de un tratamiento CRRT precoz. Desde ese momento, dos RCT relevantes (508, 509) se publicaron en 2016. Los resultados sugieren la posibilidad de beneficio (509) o daño (508) para la mortalidad, el mayor uso de diálisis y una mayor cantidad de infecciones de la vía central con el tratamiento RRT precoz. Los criterios de inscripción y el momento de inicio de RRT fueron diferentes en los dos ensayos. Se consideró que los resultados eran de baja certeza sobre la base del carácter indirecto (muchos pacientes no septicémicos) y la imprecisión para la mortalidad. La posibilidad de daño (p. ej., infecciones de la vía central) empuja el equilibrio de riesgo y beneficio en contra del inicio precoz de RRT. Por otro lado, los efectos indeseables y los costos parecen superar las consecuencias deseables; por lo tanto, sugerimos evitar el uso de RRT en pacientes con sepsis y lesión renal aguda que tengan aumento de la creatinina u oliguria sin otros indicadores definitivos de diálisis.

## Q. TRATAMIENTO CON BICARBONATO

### 1. Sugerimos evitar el uso de tratamiento con bicarbonato de sodio para mejorar la hemodinamia o para reducir los requisitos de vasopresores en pacientes con acidemia

**láctica inducida por hipoperfusión con un  $\text{pH} \geq 7.15$  (recomendación débil, evidencia de calidad moderada).**

**Fundamento.** Si bien el tratamiento con bicarbonato de sodio puede ser útil para limitar los volúmenes corrientes en el ARDS en algunas situaciones de hipercapnia permisiva, no hay evidencia que respalde el uso del tratamiento con bicarbonato de sodio para la acidemia láctica inducida por hipoperfusión asociada con sepsis. Dos RCT con enmascaramiento en grupos cruzados que compararon la administración de solución equimolar y bicarbonato de sodio en pacientes con acidosis láctica no pudieron revelar ninguna diferencia en las variables hemodinámicas ni en los requerimientos de vasopresores (510, 511). La cantidad de pacientes con  $\text{pH} < 7.15$  en estos estudios era pequeña y hemos rebajado la certeza de la evidencia debido a graves imprecisiones; además, los pacientes no tenían exclusivamente choque septicémico, sino que también tenían otras enfermedades, como isquemia mesentérica. La administración de bicarbonato se ha asociado a una sobrecarga de sodio y líquidos, un aumento en el nivel de lactato y  $\text{Paco}_2$ , y una disminución en el calcio ionizado sérico, pero el carácter directo de estas variables con el desenlace clínico es incierto. Se desconoce el efecto de la administración de bicarbonato de sodio sobre la hemodinamia y los requerimientos de vasopresores a un  $\text{pH}$  más bajo, así como el efecto sobre los desenlaces clínicos con cualquier nivel de  $\text{pH}$ . Ningún estudio ha revisado el efecto de la administración de bicarbonato en los desenlaces clínicos. Esta recomendación no se ha modificado con respecto a las recomendaciones del 2012.

## R. PROFILAXIS DE LAS TROMBOEMBOLIAS VENOSAS

1. **Recomendamos la profilaxis farmacológica (heparina no fraccionada [UFH] o heparina de bajo peso molecular [LMWH]) para las tromboembolias venosas (VTE) en ausencia de contraindicaciones para el uso de estos agentes (recomendación sólida, evidencia de calidad moderada).**
2. **Recomendamos el uso de LMWH en lugar de UFH para la profilaxis de VTE en ausencia de contraindicaciones para el uso de LMWH (recomendación sólida, evidencia de calidad moderada).**
3. **Sugerimos la combinación de profilaxis farmacológica para la VTE con profilaxis mecánica, siempre que sea posible (recomendación débil, evidencia de baja calidad).**
4. **Sugerimos la profilaxis mecánica para la VTE cuando la profilaxis farmacológica esté contraindicada (recomendación débil, evidencia de baja calidad).**

**Fundamento.** Los pacientes de la ICU corren el riesgo de sufrir trombosis venosa profunda (DVT) así como embolia pulmonar (PE). La incidencia de DVT adquirida en la ICU puede ser tan alta como un 10 % (512); la incidencia de la PE adquirida puede

ser del 2 %–4 % (513, 514). Es probable que los pacientes con sepsis y choque septicémico tengan un riesgo mayor de sufrir estas complicaciones. Se ha descubierto que el uso de vasopresores, que es frecuente en estos pacientes, es un factor de riesgo independiente para la DVT adquirida en la ICU.

Un metanálisis de la profilaxis farmacológica con UFH o LMWH en pacientes en estado crítico mostró reducciones importantes tanto en la DVT como en la PE, sin aumentos significativos en las complicaciones hemorrágicas. La mortalidad fue más baja en los pacientes que recibieron profilaxis, aunque esto no alcanzó una importancia estadística (514). Todos los estudios incluidos en el metanálisis se citaron en las recomendaciones de 2012, las cuales recomendaban la profilaxis farmacológica. No se han identificado otros ensayos aleatorizados, controlados, prospectivos, relacionados con este tema desde el metanálisis y desde que se publicaron las recomendaciones anteriores (**Contenido digital complementario 12**, <http://links.lww.com/CCM/C333>). Los datos que respaldan la profilaxis farmacológica se consideran, de cierto modo, indirectos. Excepto en un ensayo controlado, aleatorizado, prospectivo, amplio que compara la VTE en pacientes septicémicos tratados con drotrecogina alfa que fueron aleatorizados para recibir placebo versus UFH versus LMWH (515), todos los estudios se han realizado en una población no diferenciada de pacientes en estado crítico. En general, hacemos una recomendación sólida a favor de la profilaxis farmacológica contra la VTE en pacientes en estado crítico sobre la base de la eficacia general de esta intervención, aunque la evidencia se rebajó a moderada debido al carácter indirecto de las poblaciones estudiadas.

Varios estudios también compararon el uso de LMWH con UFH para la prevención de VTE en pacientes en estado crítico. Se incluyeron cuatro ensayos en el metanálisis de Alhazzani et al (514). No hemos identificado ningún nuevo ensayo desde ese momento. En este metanálisis, la tasa general de DVT fue más baja en pacientes que recibían LMWH en comparación con UFH y la mortalidad general se redujo en un 7 %; sin embargo, estas diferencias no alcanzaron la importancia estadística. En los ensayos que evalúan la PE, las tasas fueron significativamente más bajas en pacientes que recibían LMWH. Al igual que con todos los estudios de profilaxis farmacológica para VTE, solo un ensayo (515) estuvo restringido a pacientes con sepsis, y ese ensayo utilizó drotrecogina alfa en todos los pacientes. Un metanálisis adicional determinó que LMWH fue más eficaz que UFH para reducir la incidencia de DVT y PE en pacientes en estado crítico (516). Sin embargo, los autores de este metanálisis incluyeron estudios de pacientes con traumatismos en estado crítico.

Todos los estudios de LMWH han comparado estos agentes con UFH administrado dos veces al día. No hay estudios de calidad elevada en pacientes en estado crítico que hayan comparado directamente la LMWH contra UFH administrado tres veces al día. En 2011 se publicó un metanálisis donde se realizó una comparación indirecta que no pudo identificar una diferencia importante en la eficacia entre la administración de heparina dos veces al día y tres veces al día Critical Care Medicine

en pacientes médicos (517). Sin embargo, otra revisión y metanálisis (que también utilizaron una comparación indirecta) sugirieron una mayor eficacia pero tasas más altas de hemorragia con la administración de UFH tres veces al día (518). Una revisión Cochrane demostró una disminución sustancial en la incidencia de trombocitopenia inducida por heparina (HIT) en pacientes postoperatorios que recibieron LMWH comparado con UFH (519), si bien los estudios no fueron específicos para pacientes septicémicos o en estado crítico. Finalmente, un análisis de relación costo-efectividad basado en un ensayo de LMWH versus UFH (520) sugirió que el uso de LMWH provocó una disminución general en el costo de la atención, a pesar de un mayor costo de adquisición de este agente farmacológico (521). En general, las consecuencias deseables (es decir, la reducción de la PE, HIT, los ahorros de costos y la facilidad de administración) del uso de LMWH compensan claramente las consecuencias indeseables; por lo tanto, hicimos una recomendación sólida a favor de la LMWH en lugar de UFH, siempre que sea posible. Sin embargo, se consideró que la evidencia para esta recomendación era de calidad moderada únicamente debido al carácter indirecto, tanto con respecto a las poblaciones estudiadas como también debido a que la LMWH solo se ha comparado sistemáticamente con UFH administrada dos veces al día, y no tres veces al día.

Generalmente, se sugiere precaución respecto del uso de LMWH en pacientes con trastornos renales. En un ensayo preliminar, no se demostró una acumulación de niveles anti-Xa con dalteparina en pacientes con una depuración de creatinina calculada de < 30 ml/min (552). Por lo tanto, estos pacientes se incluyeron en el estudio PROTECT (520). En el ensayo actual, se analizaron 118 pacientes con falla renal, 60 de los cuales fueron aleatorizados a dalteparina y 58 a UFH. No hubo evidencias de reacciones desfavorables en pacientes que recibieron dalteparina en comparación con UFH. Sin embargo, la dalteparina no fue más eficaz que UFH en esta pequeña cantidad de pacientes. Estos investigadores especularon que otros tipos de LMWH pueden ser seguros para utilizar en pacientes con falla renal, pero reconocieron que no hay otros datos de calidad elevada para respaldar esta teoría. Por lo tanto, el uso de LMWH en pacientes septicémicos con trastorno renal puede ser una opción, pero los datos que respaldan esto siguen siendo limitados.

La profilaxis farmacológica combinada con profilaxis mecánica con compresión neumática intermitente (IPC) y/o medias de compresión graduada (GCS) es una posible opción en pacientes en estado crítico con sepsis y choque septicémico. No existen estudios de calidad elevada de este enfoque en pacientes septicémicos, ni en pacientes en estado crítico en general; sin embargo, hay en curso investigaciones más profundas (523). Una revisión Cochrane (524) de 11 estudios en pacientes quirúrgicos sugirió que una profilaxis combinada fue más eficaz que cualquiera de las modalidades utilizadas por sí sola. Sin embargo, la calidad de la evidencia fue baja debido a la calidad indirecta de la población y la imprecisión de los estimados. Por lo tanto, solo podemos hacer una recomendación débil para el tratamiento combinado para la profilaxis contra

VTE en pacientes en estado crítico con sepsis o choque septicémico. Las recomendaciones recientes del American College of Chest Physicians no incluyen ninguna recomendación respecto del uso de una modalidad combinada en pacientes en estado crítico, pero sugiere el uso de profilaxis mecánica y farmacológica combinada en pacientes quirúrgicos de alto riesgo (525, 526).

Una cantidad importante de pacientes con sepsis pueden tener contraindicaciones relativas para el uso de profilaxis farmacológica. Estos pacientes pueden ser candidatos para profilaxis mecánica con el uso de IPC o GCS. Sin embargo, existe relativamente poca información respecto de este enfoque en pacientes en estado crítico. Se han publicado dos metanálisis donde se comparó el uso de profilaxis mecánica con ausencia de profilaxis en grupos combinados de pacientes, especialmente aquellos que se sometían a cirugía ortopédica (527, 528). El primer metanálisis se enfocó en el uso de GSC y el segundo en el uso de IPC. En estos análisis, ambas modalidades parecen ser más eficaces que la ausencia de profilaxis mecánica, pero una cantidad variable de pacientes recibió profilaxis farmacológica en ambos grupos, lo que hace que esta sea evidencia de carácter indirecto. Un estudio de cohortes de 798 pacientes que utilizó puntuaciones de predisposición para el ajuste de riesgo concluyó que la IPC era la única medida eficaz de profilaxis mecánica para VTE en pacientes en estado crítico; sin embargo, hubo un uso extenso de profilaxis farmacológica en todos los grupos (529). En general, sobre la base de estos datos, hicimos una recomendación débil para el uso de profilaxis mecánica en pacientes septicémicos en estado crítico con contraindicaciones para el uso de profilaxis farmacológica. Existe evidencia muy limitada que indica que la IPC puede ser más eficaz que la GCS en pacientes en estado crítico, lo que hace de esta la modalidad preferida para la profilaxis mecánica.

## S. PROFILAXIS DE LAS ÚLCERAS GASTRODUODENALES AGUDAS

1. **Recomendamos administrar profilaxis para las úlceras gastroduodenales agudas para los pacientes con sepsis o choque septicémico que tengan factores de riesgo de hemorragia gastrointestinal (GI) (recomendación sólida, evidencia de baja calidad).**
2. **Sugerimos utilizar inhibidores de la bomba de protones (PPI) o antagonistas de los receptores de la histamina 2 (H2RA) cuando se indique profilaxis para las úlceras gastroduodenales agudas (recomendación débil, evidencia de baja calidad).**
3. **No recomendamos la utilización de profilaxis para las úlceras gastroduodenales agudas en pacientes sin factores de riesgo para hemorragia gastrointestinal (BPS).**

**Fundamento.** Las úlceras gastroduodenales agudas aparecen en el tracto GI de los pacientes en estado crítico y pueden asociarse a una importante morbilidad y mortalidad (530). No

se comprende totalmente el mecanismo exacto, pero se cree que está relacionado con la interrupción del mecanismo de protección en contra del ácido gástrico, la hipoperfusión de la mucosa gástrica, mayor producción de ácido y lesión oxidativa en el tracto digestivo (531). Los factores más fuertes para predecir el riesgo de hemorragia GI en pacientes en estado crítico son la ventilación mecánica durante > 48 horas y coagulopatía (532). Un estudio reciente de cohortes internacionales demostró que la enfermedad hepática existente, la necesidad de RRT y las puntuaciones más altas de insuficiencia orgánica fueron factores de predicción independientes del riesgo de hemorragia GI (533). Un estudio multicéntrico, prospectivo de cohortes detectó que la incidencia de hemorragia GI clínicamente importante fue 2.6 % (CI del 95 %, 1.6 %–3.6 %) en pacientes en estado crítico (533); sin embargo, otros estudios observacionales demostraron tasas más bajas de hemorragia GI (534–537).

Una revisión sistemática y un metanálisis recientes de 20 RCT analizaron la eficacia y la seguridad de la profilaxis de úlceras gastroduodenales agudas (538). Evidencia de calidad moderada demostró que la profilaxis con H2RA o PPI redujo el riesgo de hemorragia GI en comparación con la ausencia de profilaxis (RR, 0.44; CI del 95 %, 0.28–0.68); evidencia de baja calidad demostró un aumento no significativo en el riesgo de neumonía (RR, 1.23; CI del 95 %, 0.86–1.78) (538). Recientemente, un estudio retrospectivo amplio de cohortes revisó el efecto de la profilaxis de las úlceras gastroduodenales agudas en pacientes con sepsis y no encontró diferencias significativas en el riesgo de infección por *C difficile* en comparación con la ausencia de profilaxis (539) (**Contenido digital complementario 13**, <http://links.lww.com/CCM/C334>). La elección del agente profiláctico dependerá de las características del paciente, los valores y preferencias del paciente y la incidencia local de infecciones por *C difficile* y neumonía.

Si bien los RCT publicados no incluyeron exclusivamente a pacientes septicémicos, los factores de riesgo para la hemorragia GI se presentan frecuentemente en pacientes con sepsis y choque septicémico (532); por lo tanto, es aceptable utilizar los resultados para fundamentar nuestras recomendaciones. Sobre la base de la evidencia disponible, las consecuencias deseables de la profilaxis de las úlceras gastroduodenales agudas sobrepasan las indeseables; por lo tanto, hicimos una recomendación sólida a favor del uso de profilaxis de las úlceras gastroduodenales agudas en pacientes con factores de riesgo. Es poco probable que los pacientes sin factores de riesgo presenten hemorragia GI clínicamente importante durante su estancia en la ICU (532); por lo tanto, la profilaxis para las úlceras gastroduodenales agudas solo debe utilizarse en presencia de factores de riesgo y se debe evaluar a los pacientes en forma periódica para la necesidad continua de profilaxis.

Si bien hay una variación en las prácticas a nivel mundial, varias encuestas demostraron que los PPI son los agentes utilizados con mayor frecuencia en América del Norte, Australia y Europa, seguidos de los H2RA (540–544). Un

metanálisis reciente que incluyó 19 RCT ( $n = 2177$ ) demostró que los PPI fueron más eficaces que los H2RA para prevenir la hemorragia GI clínicamente importante (RR, 0.39; CI del 95 %, 0.21–0.71;  $p = 0.002$ ; calidad moderada), pero provocó un aumento no significativo en el riesgo de neumonía (RR, 1.17; CI del 95 %, 0.88–1.56;  $p = 0.28$ ; baja calidad) (544); metanálisis anteriores llegaron a conclusiones similares (545, 546). Ninguno de los RCT informó el riesgo de infección por *C difficile*; sin embargo, un estudio retrospectivo de cohortes amplio demostró un pequeño aumento en el riesgo de infección por *C difficile* con los PPI en comparación con los H2RA (2.2 % vs. 3.8 %;  $p < 0.001$ ; evidencia de muy baja calidad). Los estudios que informan los valores y preferencias del paciente respecto de la eficacia y la seguridad de estos agentes son esencialmente insuficientes. Además, los análisis de relación costo-beneficio llegaron a diferentes conclusiones (547, 548).

En consecuencia, el beneficio de evitar la hemorragia GI (evidencia de calidad moderada) se debe ponderar contra el posible aumento en las complicaciones infecciosas (evidencia de calidad muy baja a baja). La elección del agente profiláctico dependerá en mayor medida de las características individuales del paciente, los valores del paciente y la prevalencia local de hemorragia GI, neumonía e infección por *C difficile*. Debido a las incertidumbres, no recomendamos utilizar un agente por encima de otro. Los ensayos que están en curso intentan investigar el beneficio y el daño de retener la profilaxis para las úlceras gastroduodenales agudas (número de registro en [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) NCT02290327, NCT02467621). Los resultados de estos ensayos servirán como fundamentos para recomendaciones futuras.

## T. NUTRICIÓN

**1. No recomendamos la administración precoz de nutrición parenteral por sí sola o nutrición parenteral combinada con alimentación enteral (más bien el inicio precoz de la nutrición enteral) en pacientes en estado crítico con sepsis o choque septicémico que puedan recibir alimentación enteral (recomendación sólida, evidencia de calidad moderada).**

**Fundamento.** La administración de nutrición parenteral puede garantizar que el paciente reciba la cantidad deseada de calorías. Esto puede representar una ventaja respecto de la nutrición enteral, especialmente cuando los pacientes pueden estar mal alimentados debido a intolerancia GI, que puede ser pertinente en los primeros días de atención en la ICU. Sin embargo, la administración parenteral es más invasiva y se ha asociado a complicaciones como un mayor riesgo de infecciones. Además, la alimentación enteral está asociada a supuestos beneficios fisiológicos, que hacen de esta estrategia el pilar de la atención (549). Para abordar la cuestión de la superioridad de la nutrición parenteral para los pacientes con sepsis y choque septicémico, evaluamos la evidencia para los pacientes que podrían recibir alimentación enteral respecto de

aquellos en quienes la alimentación enteral precoz no era posible.

Nuestra primera revisión sistemática analizó el impacto de una estrategia de alimentación parenteral precoz por sí sola o en combinación con alimentación enteral versus alimentación enteral por sí sola sobre la mortalidad en pacientes que podían recibir alimentación enteral. Identificamos un total de 10 ensayos con 2888 pacientes que se llevaron a cabo en pacientes heterogéneos en estado crítico y quirúrgicos, con traumatismo y lesión cerebral traumática y aquellos con pancreatitis aguda grave (550–559). No hay evidencia que demuestre que la nutrición parenteral precoz redujo la mortalidad (RR 0.97; CI del 95 %, 0.87–1.08;  $n = 2745$ ) ni el riesgo de infección (RR, 1.52; CI del 95 %, 0.88–2.62;  $n = 2526$ ), pero aumentó la estancia en la ICU (MD, 0.90; CI del 95 %, 0.38–1.42;  $n = 46$ ). La calidad de la evidencia se clasificó desde moderada a muy baja. En el mayor ensayo aleatorizado que abordó esta pregunta del estudio (CALORIES,  $n = 2400$ ), hubo menos episodios de hipoglucemia y vómitos en el grupo de alimentación parenteral precoz, pero no se observaron diferencias en las muertes entre los grupos del estudio (553, 560). Debido a la falta de un beneficio respecto de la mortalidad, el mayor costo de la nutrición parenteral en ausencia de un beneficio clínico (550, 551, 555, 560) y los posibles beneficios fisiológicos de la alimentación enteral (549, 561, 562), recomendamos la nutrición enteral precoz como la vía preferida de administración en pacientes con sepsis o choque septicémico que puedan recibir alimentación enteral.

**2. No recomendamos la administración de nutrición parenteral por sí sola o en combinación con alimentación enteral (sino el inicio de glucosa intravenosa y el avance de la alimentación enteral según se tolere) en los primeros 7 días en los pacientes en estado crítico con sepsis o choque septicémico en quienes la alimentación enteral precoz no sea posible (recomendación sólida, evidencia de calidad moderada).**

**Fundamento.** En algunos pacientes con sepsis o choque septicémico, la alimentación enteral puede no ser posible debido a contraindicaciones relacionadas con una cirugía o intolerancia a la alimentación. Estos pacientes representan otro subgrupo en estado crítico para quienes el médico puede cuestionar si comenzar la nutrición parenteral anticipadamente con o sin alimentación enteral para alcanzar los objetivos nutricionales, versus la alimentación enteral trófica/hipocalórica por sí sola, o nada salvo el agregado de glucosa/dextrosa intravenosas para la administración de una pequeña cantidad de calorías. Para abordar esta pregunta, hemos llevado a cabo una revisión sistemática, el cual incluyó un total de cuatro ensayos con 6087 pacientes (563–566). Dos de los ensayos incluidos representaron el 98.5 % de los pacientes incluidos en la revisión y, de estos ensayos, más del 65 % de los pacientes estaban en estado crítico después de una cirugía (564, 567). Siete (20 %) de los pacientes de estos dos ensayos se consideraron septicémicos y los pacientes con mala



nutrición fueron excluidos o representaron una fracción muy pequeña ( $n = 46$ , 3.3 %) de los pacientes incluidos. En tres de los ensayos incluidos, la alimentación parenteral se inició si la alimentación enteral no se toleraba después de los primeros 7 días de atención (564, 566, 567). Nuestra revisión determinó que la nutrición parenteral precoz con o sin complementación con nutrición enteral no se asoció a una reducción en la mortalidad (RR, 0.96; CI del 95 %, 0.79–1.16;  $n = 6087$ ; evidencia de calidad moderada), pero se asoció a un mayor riesgo de infección (RR, 1.12; CI del 95 %, 1.02–1.24; 3 ensayos;  $n = 6054$ ; evidencia de calidad moderada) (**Contenido digital complementario 14**, <http://links.lww.com/CCM/C335>). Los resultados de la duración de la ventilación se informaron de manera dispar en los dos ensayos más grandes: uno sugiere un aumento (567) y el otro una disminución (564) en el tiempo de ventilación asociado a la nutrición parenteral precoz. Un ensayo también informó menos atrofia muscular y pérdida de grasa en el grupo con nutrición parenteral precoz de acuerdo con la puntuación de la evaluación global subjetiva (564). En resumen, debido a la falta de un beneficio para la mortalidad, el mayor riesgo de infección y el costo adicional de la nutrición parenteral en ausencia de un beneficio clínico (568), la evidencia actual no respalda el inicio precoz de la nutrición parenteral en los primeros 7 días de atención para los pacientes con contraindicaciones o intolerancia a la nutrición enteral. Algunos grupos específicos de pacientes pueden obtener más beneficios o más daños con el inicio precoz de nutrición parenteral en este contexto. Alentamos la investigación futura de acuerdo con los metanálisis a nivel del paciente individual para caracterizar a estos subgrupos y la planificación de ensayos aleatorizados futuros. Cabe destacar que los pacientes que estaban desnutridos se excluyeron o están poco representados en los ensayos que se incluyeron como parte de nuestra revisión sistemática. Dado que se incluyeron tan pocos pacientes con desnutrición, carecemos de evidencia para guiar la práctica. Los pacientes con desnutrición pueden representar un subgrupo de pacientes en estado crítico para quienes el médico puede considerar el inicio precoz de la nutrición parenteral cuando la alimentación enteral no sea posible.

3. **Sugerimos el inicio precoz de la alimentación enteral en lugar de un ayuno completo o el uso exclusivo de glucosa intravenosa en pacientes en estado crítico con sepsis o choque septicémico que puedan recibir alimentación enteral (recomendación débil, evidencia de baja calidad).**
4. **Sugerimos la alimentación trófica o hipocalórica precoz o la alimentación enteral completa precoz en pacientes con sepsis o choque septicémico; si la alimentación trófica o hipocalórica fuera la estrategia inicial, entonces los alimentos deben agregarse de acuerdo con la tolerancia del paciente (recomendación débil, evidencia de calidad moderada).**

**Fundamento.** La administración precoz de nutrición enteral en pacientes con sepsis y choque septicémico tiene posibles ventajas fisiológicas relacionadas con el mantenimiento de la integridad intestinal y la prevención de la permeabilidad intestinal, la disminución de la respuesta inflamatoria y la modulación de las respuestas metabólicas que pueden reducir la resistencia a la insulina (561, 562). Para examinar la evidencia para esta estrategia nutricional, consultamos si la alimentación completa precoz (iniciada dentro de las primeras 48 horas y con la meta de alcanzar los objetivos de alimentación dentro de las 72 horas de la admisión en la ICU o de la lesión) en comparación con una estrategia demorada (demora de la alimentación durante al menos 48 horas) mejoró el desenlace clínico en nuestros pacientes en estado crítico. En nuestra revisión sistemática, identificamos un total de 11 ensayos en poblaciones heterogéneas de pacientes en estado crítico ( $n = 412$  pacientes) (569–579). Solo se realizó un ensayo específicamente en pacientes con sepsis ( $n = 43$  pacientes) (577). No hubo una diferencia significativa en el riesgo de muerte entre los grupos (RR, 0.75; CI del 95 %, 0.43–1.31;  $n = 188$  pacientes), y las infecciones no se redujeron de manera importante (RR, 0.60; CI del 95 %, 0.34–12.07;  $n = 122$  pacientes). Otras revisiones sistemáticas recientes en pacientes en estado crítico enfocadas específicamente en traumatismos (tres ensayos, 126 pacientes) o en poblaciones más heterogéneas de pacientes en estado crítico (6 ensayos,  $n = 234$  pacientes) detectaron que la alimentación enteral precoz redujo la tasa de muertes y neumonía (580, 581). Sin embargo, en contraste con nuestra revisión sistemática, estas últimas revisiones no incluyeron estudios en los que la alimentación enteral en el grupo intervencional fue precoz y completa, y donde en el grupo de control, la estrategia de alimentación se demoró durante al menos las primeras 48 horas. También revisamos si la administración precoz de una estrategia de alimentación trófica o hipocalórica (definida por alimentación enteral iniciada dentro de las primeras 48 horas y hasta el 70 % de los objetivos calóricos alcanzados por al menos 48 horas) fue superior respecto de la estrategia de alimentación enteral demorada. En dos ensayos que se ajustaron a estos criterios, no se observó una diferencia estadística en las muertes (RR, 0.67; CI del 95 %, 0.35–1.29;  $n = 229$ ; evidencia de baja calidad) ni en la infección (RR, 0.92; CI del 95 %, 0.61–1.37;  $n = 229$ ; evidencia de muy baja calidad) entre los grupos (582, 583). Dado que la evidencia actual no sugiere un daño relacionado con la administración precoz versus tardía de la alimentación enteral, y que hay un posible beneficio según lo que se observa en las evidencias fisiológicas que sugieren menor permeabilidad intestinal y un menor riesgo de inflamación e infección, el comité emitió una recomendación débil para el inicio precoz de la alimentación en pacientes con sepsis y choque septicémico.

Hay evidencia que sugiere que la administración intencional de una alimentación precoz insuficiente, en comparación con la alimentación completa precoz en pacientes en estado crítico puede provocar hiporreactividad inmunitaria y un aumento en las complicaciones infecciosas (549). Además,

dado que la enfermedad crítica se asocia a la pérdida de masa esquelética, es posible que la falta de administración de una cantidad adecuada de proteína pueda causar dificultades para la desconexión del respirador y mayor debilidad general. Sin embargo, existe un fundamento biológico para una estrategia de alimentación trófica/hipocalórica o hipocalórica, al menos como el método inicial de alimentación de pacientes en estado crítico, según se compara con la estrategia de alimentación completa. La limitación de la ingesta calórica estimula la autofagia, que se considera un mecanismo de defensa contra de los organismos intracelulares y, por lo tanto, aumenta la posibilidad de que este enfoque pudiera reducir el riesgo de infección (584, 585).

Definimos la alimentación trófica/hipocalórica como aquella en la que el objetivo de alimentación es del 70 % o menos del objetivo calórico habitual durante al menos un periodo de 48 horas antes de que se ajustaran para alcanzar el objetivo. Nuestra revisión sistemática identificó siete ensayos aleatorizados y 2665 pacientes estudiados (584, 586–591). Las poblaciones de pacientes incluyeron pacientes heterogéneos en estado crítico y aquellos con lesión pulmonar aguda o ARDS. Se excluyó a los pacientes con desnutrición de cuatro de los ensayos (588–591) y el índice de masa corporal promedio en los tres ensayos restantes fue de 28 a 30 (584, 586, 587). Los objetivos para los grupos de alimentación trófica/hipocalórica estuvieron entre 10 y 20 kcal/h por hasta el 70 % del objetivo. Los periodos de intervención del estudio fueron de 6 a 14 días (o hasta el alta de la ICU). En tres de estos ensayos, se administró proteína (0.8–1.5 g/kg/d) al grupo de alimentación trófica/hipocalórica para alcanzar los requerimientos de proteína (584, 586, 587). En general, no se observaron diferencias en la mortalidad (RR, 0.95; CI del 95 %, 0.82–1.10;  $n = 2,665$ ; evidencia de elevada calidad), las infecciones (RR, 0.96; CI del 95 %, 0.83–1.12;  $n = 2,667$ ; evidencia de moderada calidad) ni en la estancia en la ICU (MD,  $-0.27$  días; CI del 95 %,  $-1.40$  a  $0.86$ ,  $n = 2,567$ ; evidencia de moderada calidad entre los grupos del estudio) (**Contenido digital complementario 15**, <http://links.lww.com/CCM/C336>). Un ensayo que utilizó alimentación hipocalórica (con un objetivo alimentario del 40 %–60 % durante hasta 14 días) informó un subgrupo de 292 pacientes con sepsis; tampoco se observaron diferencias detectables en las muertes a 90 días entre los grupos del estudio (RR, 0.95; CI del 95 %, 0.71–1.27;  $p = 0.82$  para la interacción) (584). Una revisión sistemática publicada hace poco de la alimentación normocalórica versus la alimentación hipocalórica no detectó diferencias en la mortalidad durante la estancia en el hospital, en las infecciones, en la estancia en la ICU ni en los días sin respirador entre los grupos del estudio (585). Algunas evidencias sugieren una falta de consecuencias adversas incluso con los desenlaces clínicos a largo plazo. Un ensayo de alimentación trófica/hipocalórica de 525 pacientes, que aplicó las restricciones más significativas en la alimentación enteral (20 % del objetivo calórico) por hasta 6 días, no detectó diferencias en la fuerza muscular, la masa muscular y la prueba de 6 minutos de caminata a los 6 meses o al año, si bien los pacientes en el grupo de alimentación

trófica/hipocalórica tenían una mayor probabilidad de ser ingresados en un centro de rehabilitación durante los primeros 12 meses de seguimiento (592). La base de evidencia actual podría sugerir que una estrategia de alimentación trófica/hipocalórica o enteral, precoz y completa es adecuada. Sin embargo, para los pacientes con sepsis o choque septicémico que no toleren la alimentación enteral, puede ser preferible utilizar alimentación trófica/hipocalórica, con un aumento gradual de la alimentación de acuerdo con la tolerancia del paciente. No hay evidencia suficiente para confirmar que una estrategia de alimentación trófica/hipocalórica sea eficaz y segura en pacientes con desnutrición (índice de masa corporal de  $< 18.5$ ) debido a que estos pacientes fueron excluidos o estuvieron poco representados en los ensayos clínicos incluidos en nuestra revisión sistemática. Hasta que no se genere más evidencia clínica para esta subpoblación, el médico puede considerar un aumento más agresivo de la alimentación enteral de acuerdo con la tolerancia del paciente mientras se monitorea el síndrome de realimentación. La evidencia actual no aborda específicamente a los pacientes con elevados requerimientos de vasopresores y la decisión sobre la interrupción de la alimentación debe tomarse de manera individualizada.

##### **5. No recomendamos el uso de ácidos grasos omega 3 como suplemento inmunitario en pacientes en estado crítico con sepsis o choque septicémico (recomendación sólida, evidencia de baja calidad).**

**Fundamento.** El uso de ácidos grasos omega 3 en el contexto de los ensayos clínicos en pacientes en estado crítico ha sido objeto de interés durante los últimos años debido al potencial inmunomodulador (593). Sin embargo, las revisiones sistemáticas de la suplementación parenteral o enteral con omega 3 en pacientes en estado crítico y con ARDS no han confirmado su beneficio terapéutico (594, 595). Además, un ensayo aleatorizado reciente de 272 pacientes con lesión pulmonar aguda detectó un daño excesivo relacionado con la mortalidad, así como menos días sin respirador y fuera de la ICU en el grupo tratado con omega 3 en comparación con el grupo de control (596). Una de las limitaciones de este ensayo, que también ocurre en varios otros ensayos sobre el omega 3, es que el grupo intervencional también incluía suplementación con vitaminas y oligoelementos, lo que dificulta aislar a los ácidos grasos omega 3 como los únicos responsables del daño o el beneficio. Por este motivo, hemos llevado a cabo una revisión sistemática de ensayos clínicos en pacientes en estado crítico donde se administró omega 3 por sí solo en el grupo intervencional. En un total de 16 ensayos ( $n = 1216$  pacientes), no hubo una reducción significativa en las muertes (RR, 0.86; CI del 95 %, 0.71–1.03; evidencia de baja calidad); sin embargo, la estancia en la ICU se redujo en forma importante en el grupo de omega 3 (MD,  $-3.84$  días; CI del 95 %,  $-5.57$  a  $-2.12$ , evidencia de muy baja calidad). La calidad general de la evidencia se clasificó como baja. Debido a la falta de certeza del beneficio, el potencial de daño, el costo excesivo y la variada disponibilidad de los ácidos grasos omega 3, hacemos

una recomendación sólida en contra del uso de ácidos grasos omega 3 en pacientes con sepsis y choque septicémico fuera de la realización de los RCT.

**6. Sugerimos evitar el monitoreo habitual del volumen residual gástrico (GRV) en pacientes en estado crítico con sepsis o choque septicémico (recomendación débil, evidencia de baja calidad). Sin embargo, sugerimos la medición de los residuos gástricos en los pacientes con intolerancia a la alimentación o que se consideren en alto riesgo de aspiración (recomendación débil, evidencia de muy baja calidad).**

**Comentarios:** Esta recomendación hace referencia a los pacientes en estado crítico no quirúrgicos con sepsis o choque septicémico.

**Fundamento.** Los pacientes en estado crítico tienen un riesgo importante de sufrir dismotilidad gástrica, que puede predisponerlos a regurgitación o vómitos, aspiración y al desarrollo de neumonía por aspiración. El fundamento de la medición de GRV es reducir el riesgo de neumonía por aspiración al interrumpir o modificar la estrategia de alimentación enteral sobre la base de la detección de un exceso de residuos gástricos. La controversia inherente es que los estudios observacionales e intervencionales no han confirmado de manera uniforme una relación entre la medición del GRV (con umbrales que van desde 200 ml a la ausencia de monitorización de GRV) y las respuestas de vómitos, aspiración o neumonía (597–603). En nuestra revisión sistemática, identificamos un ensayo multicéntrico de ausencia de inferioridad de 452 pacientes en estado crítico que fueron asignados aleatoriamente a la falta de monitoreo de GRV versus el monitoreo de GRV en intervalos de 6 horas (602). La intolerancia a la alimentación se definió como vómitos en el grupo intervencional versus un GRV de > 250 ml, vómitos o ambos en el grupo de control. Si bien los vómitos fueron más frecuentes (39.6 % versus 27 %; mediana de diferencia, 12.6; CI del 95 %, 5.4–19.9) en el grupo en el que no se monitoreó el GRV, se determinó que la estrategia de no monitorear el GRV no era inferior en comparación con el monitoreo cada 6 horas con respecto a la respuesta primaria de VAP (16.7 % versus 15.8 % respectivamente; diferencia, 0.9 %; CI del 95 %, –4.8 % a 6.7 %). No se observaron diferencias detectables en la mortalidad entre los grupos del estudio a los 28 y 90 días. No se incluyó en este estudio a los pacientes que se sometieron a cirugía hasta un mes antes del periodo de elegibilidad del estudio, por lo que estos resultados no deben aplicarse a pacientes quirúrgicos en estado crítico. Sin embargo, los resultados de este ensayo cuestionan la necesidad de medir GRV como un método para reducir la neumonía por aspiración en todos los pacientes en estado crítico. Debido a la ausencia de daño y a la posible reducción en los recursos de enfermería necesarios para monitorear a los pacientes, sugerimos evitar el monitoreo habitual de GRV en todos los pacientes con sepsis a menos que el paciente haya demostrado una intolerancia a la

alimentación (p. ej., vómitos, reflujo de los alimentos en la cavidad oral) o para los pacientes que se consideran en alto riesgo de aspiración (p. ej., cirugía, inestabilidad hemodinámica). Recomendamos generar más evidencia a través de la realización de ensayos aleatorizados controlados en el futuro dirigidos a grupos de pacientes con mayor riesgo como la población quirúrgica o aquellos con choque septicémico para determinar el umbral y la frecuencia con la que se debe monitorear el GRV.

**7. Sugerimos utilizar agentes procinéticos en pacientes en estado crítico con sepsis o choque septicémico e intolerancia a la alimentación (recomendación débil, evidencia de baja calidad).**

**Fundamento.** La intolerancia a la alimentación se define como vómitos, aspiración del contenido gástrico o GRV elevado. Por múltiples motivos, los pacientes en estado crítico con frecuencia presentan intolerancia a los alimentos. Los pacientes con gastroparesis o diabetes preexistentes, o aquellos que reciben sedantes o vasopresores están en riesgo. Los agentes procinéticos, incluida la metoclopramida, la domperidona y la eritromicina se utilizan con frecuencia en la ICU. Cada uno de estos agentes tiene diferentes propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas; sin embargo, estos agentes pueden asociarse a una prolongación del intervalo QT y a arritmias ventriculares. Un estudio de control de casos amplio llevado a cabo en pacientes que no estaban en la ICU mostró que el riesgo de muerte súbita cardíaca se triplicó con el uso de domperidona en dosis > 30 mg/día (604). Otro estudio retrospectivo en cohortes demostró que el uso ambulatorio de eritromicina se asocia a una duplicación del riesgo de muerte súbita cardíaca, especialmente si se utiliza en forma concomitante con otros inhibidores de CYP3A (605). El impacto en las arritmias ventriculares en pacientes de la ICU es menos evidente.

Una revisión sistemática y un metanálisis recientes incluyeron 13 RCT que inscribieron 1341 pacientes en estado crítico; estos demostraron que el uso de agentes procinéticos se asoció a un menor riesgo de intolerancia a la alimentación (RR, 0.73; CI del 95 %, 0.55–0.97; evidencia de calidad moderada). Esto fue equivalente a una reducción absoluta del riesgo del 17 %. El uso de agentes procinéticos no aumentó la mortalidad de manera significativa (RR, 0.97; CI del 95 %, 0.81–1.1; evidencia de baja calidad); sin embargo, la incidencia de arritmias cardíacas fatales y no fatales no se informó de manera uniforme en los estudios. No hubo un efecto importante sobre el riesgo de neumonía o vómitos. La mayoría de los ensayos revisó el efecto de metoclopramida o eritromicina; los análisis de subgrupos por clase de fármaco no tuvieron la potencia suficiente para detectar diferencias importantes entre los subgrupos (606). Consideramos las consecuencias deseables (menor riesgo de intolerancia a la alimentación) y la baja calidad de evidencia que no demuestra una diferencia en la mortalidad ni en la neumonía, y emitimos una recomendación débil para el uso de agentes procinéticos (metoclopramida o eritromicina) para tratar la intolerancia a la alimentación en

pacientes con sepsis. Se necesitan otros ensayos comparativos amplios en el futuro para determinar la eficacia y la seguridad relativas de los diferentes agentes.

Se requiere el monitoreo del intervalo QT por medio de electrocardiogramas en serie cuando se utilizan estos agentes en la ICU, especialmente si se utilizan conjuntamente con otros agentes que podrían prolongar el intervalo QT (607). La necesidad de agentes procinéticos se debe evaluar diariamente y estos se deben interrumpir cuando cese la indicación clínica.

#### **8. Sugerimos la colocación de tubos de alimentación postpilórica en pacientes en estado crítico con sepsis o choque septicémico con intolerancia a la alimentación o que se consideren en alto riesgo de aspiración (recomendación débil, evidencia de baja calidad).**

**Fundamento.** La intolerancia a la alimentación se define como vómitos, distensión abdominal o GRV elevado que provocan la interrupción de la nutrición enteral. Los pacientes en estado crítico corren el riesgo de sufrir gastroparesis e intolerancia a la alimentación; se pueden encontrar evidencias de un vaciado gástrico demorado en aproximadamente el 50 % de los pacientes en estado crítico (608). La proporción de pacientes que evolucionarán hasta presentar síntomas clínicos es menos evidente. La intolerancia a la alimentación puede provocar la interrupción de la asistencia nutricional, vómitos, aspiración del contenido gástrico o neumonía (609). No se comprende totalmente la fisiopatología y, posiblemente, dependa de muchos factores. La gastroparesis puede ser consecuencia de los agentes farmacológicos que habitualmente se utilizan en la ICU (p. ej., sedantes, opioides o NMBA), hipoperfusión gástrica en el contexto de choque septicémico, hiperglucemia o utilización de vasopresores (610–612).

Los tubos postpilóricos ofrecen la ventaja teórica de mejorar la intolerancia a la alimentación en pacientes con gastroparesis, mejorando la administración de alimentos en los intestinos. Los tubos de alimentación postpilórica, si bien son seguros, no siempre están disponibles y se requieren capacidades técnicas para que la inserción sea exitosa. La insuflación gástrica de aire y los agentes procinéticos son dos estrategias eficaces para facilitar la inserción de tubos postpilóricos en pacientes en estado crítico (613). También se puede utilizar endoscopia y dispositivos magnéticos externos para guiar la inserción de los tubos postpilóricos, pero estos medios no siempre están disponibles, son costosos y requieren un mayor nivel de experiencia.

Llevamos a cabo una revisión sistemática y metanálisis de ensayos aleatorizados para revisar el efecto de la alimentación postpilórica (en comparación con la gástrica) sobre los desenlaces clínicos importantes para el paciente. Identificamos 21 RCT elegibles que contaban con 1579 pacientes. La alimentación por medio de un tubo postpilórico redujo el riesgo de neumonía en comparación con la alimentación mediante tubo gástrico (RR, 0.75; CI del 95 %, 0.59–0.94; evidencia de baja calidad). Esto se traduce en una reducción absoluta de 2.5 % (CI del 95 %, 0.6 %–4.1 %) en el riesgo de neumonía. Critical Care Medicine

Sin embargo, no se observó un efecto significativo sobre el riesgo de muerte, aspiración o vómitos (**Contenido digital complementario 16**, <http://links.lww.com/CCM/C337>). Esto coincide con los resultados de metanálisis más antiguos (614, 615). Si bien el uso de tubos postpilóricos redujo el riesgo de neumonía, la calidad de la evidencia fue baja, el beneficio tuvo una magnitud pequeña y hubo incertidumbre en cuanto al efecto sobre otros desenlaces clínicos importantes para el paciente. Los estudios de la relación costo-efectividad que describen las consecuencias económicas del uso de los tubos de alimentación postpilórica son insuficientes. Por lo tanto, decidimos que el equilibrio entre las consecuencias deseables e indeseables no era claro en los pacientes de bajo riesgo; sin embargo, el uso de tubos de alimentación postpilórica puede estar justificado en pacientes con alto riesgo de aspiración (es decir, pacientes con antecedentes de aspiración recurrente, gastroparesis grave, intolerancia a la alimentación o resistencia al tratamiento médico).

#### **9. No recomendamos el uso de selenio intravenoso para el tratamiento de la sepsis y el choque septicémico (recomendación sólida, evidencia de calidad moderada).**

**Fundamento.** Se administró selenio con la esperanza de que pudiera corregir la reducción confirmada de la concentración de selenio en los pacientes con sepsis y de que brindara un efecto farmacológico a través de una defensa antioxidante. Si bien hay algunos RCT disponibles, la evidencia para el uso de selenio intravenoso no es convincente. Dos metanálisis recientes sugieren, por medio de hallazgos débiles, un posible beneficio de la complementación con selenio en la sepsis (616, 617). Sin embargo, un RCT amplio reciente también revisó el efecto sobre las tasas de mortalidad (618). El cociente de probabilidades global agrupado (0.94; CI, 0.77–1.15) no sugiere un efecto significativo en la mortalidad por sepsis. Asimismo, no se detectaron diferencias en los desenlaces clínicos secundarios del desarrollo de neumonía intrahospitalaria ni en la estancia en la ICU. Cuando actualizamos nuestro metanálisis para incluir los resultados de este estudio reciente, no hubo diferencias en la mortalidad entre ambos grupos (**Contenido digital complementario 17**, <http://links.lww.com/CCM/C338>).

#### **10. No recomendamos el uso de arginina para el tratamiento de la sepsis y el choque septicémico (recomendación débil, evidencia de baja calidad).**

**Fundamento.** La disponibilidad de arginina está reducida en la sepsis, lo que puede llevar a una menor síntesis del óxido nítrico, pérdida de la regulación microcirculatoria y un aumento de la producción de superóxido y peroxinitrito. Sin embargo, la complementación con arginina podría causar vasodilatación e hipotensión no deseadas (619, 620). Los ensayos de complementación con L-arginina llevados a cabo en seres humanos han sido pequeños y han informado efectos variables sobre la mortalidad (621–624). El único estudio realizado en

pacientes septicémicos demostró una supervivencia mejorada, pero el diseño del estudio tenía limitaciones (623). Otros estudios sugieren que no hay beneficio y que puede haber daño en el subgrupo de pacientes septicémicos (621, 624, 625). Algunos autores detectaron una mejora en los desenlaces clínicos secundarios en pacientes septicémicos (por ejemplo, menos complicaciones de las infecciones) y en la estancia en el hospital, pero la relevancia de estos hallazgos frente al potencial de daño no está clara.

#### **11. No recomendamos el uso de glutamina para el tratamiento de la sepsis y el choque septicémico (recomendación sólida, evidencia de calidad moderada).**

**Fundamento.** Durante la enfermedad crítica, los niveles de glutamina también se reducen. La complementación exógena puede mejorar la atrofia y la permeabilidad de la mucosa intestinal, lo que posiblemente provoque una reducción de la translocación bacteriana. Otros posibles beneficios son una función mejorada de las células inmunitarias, disminución de la producción de citocinas proinflamatorias, mayores niveles de glutatión y de la capacidad antioxidante (619, 620). Sin embargo, la importancia clínica de estos hallazgos no se ha determinado claramente.

Si bien un metanálisis previo demostró una reducción en la mortalidad (626), varios otros metanálisis no lo hicieron (627–630). Cuatro estudios recientes bien diseñados tampoco lograron mostrar un beneficio respecto de la mortalidad en los análisis primarios, aunque ninguno se enfocó específicamente en pacientes septicémicos (631–634). Dos estudios pequeños realizados en pacientes septicémicos no demostraron un beneficio respecto de las tasas de mortalidad (635, 636), pero demostraron una reducción significativa en las complicaciones infecciosas (636) y una recuperación más rápida de la disfunción orgánica.

#### **12. No hacemos recomendaciones respecto del uso de carnitina para el tratamiento de la sepsis y el choque septicémico.**

**Fundamento.** La interrupción masiva en el metabolismo de la energía contribuye a la gravedad de la sepsis y a la falla orgánica terminal. La magnitud de cambio de energía y, lo que posiblemente sea más importante, la capacidad de adaptación metabólica del huésped al cambio en la demanda de energía, posiblemente afecten la supervivencia del paciente. La carnitina, que se fabrica endogénicamente con lisina y metionina, es necesaria para el transporte de los ácidos grasos de cadena larga a la mitocondria y para la generación de energía. Como tal, la utilización de carnitina es esencial para permitir el cambio desde el metabolismo de la glucosa al metabolismo de los ácidos grasos de cadena larga durante la crisis de energía que se produce durante la sepsis. Este es el fundamento de la utilización terapéutica de L-carnitina en la sepsis. Un ensayo aleatorizado pequeño realizado en pacientes con sepsis informó una disminución en la mortalidad a los 28

días en los pacientes con choque septicémico tratados con L-carnitina intravenosa dentro de las 24 horas de inicio del choque; sin embargo, el ensayo no contó con la potencia suficiente para detectar una diferencia de este tipo (637). Estudios más amplios que están llevándose a cabo deberían ofrecer más evidencia de la utilidad de la complementación con carnitina.

## **U. DEFINICIÓN DE LOS OBJETIVOS DE LA ATENCIÓN**

- 1. Recomendamos abordar los objetivos de la atención y la prognosis con los pacientes y sus familias (BPS).**
- 2. Recomendamos incorporar los objetivos de la atención al tratamiento y a la planificación de la atención para el final de la vida, con la utilización de los principios de la atención paliativas cuando corresponda (recomendación sólida, evidencia de calidad moderada).**
- 3. Sugerimos que los objetivos de la atención se analicen tan pronto como sea posible, pero a más tardar dentro de las 72 horas de la admisión en la ICU (recomendación débil, evidencia de baja calidad).**

**Fundamento.** Los pacientes con sepsis y falla multiorgánica tienen una elevada tasa de mortalidad; algunos no podrán sobrevivir o tendrán una mala calidad de vida. Si bien puede ser difícil pronosticar el desenlace clínico del tratamiento intensivo en los pacientes en estado crítico, es de vital importancia determinar objetivos de tratamiento realistas para la ICU (638), especialmente porque las expectativas irreales sobre la prognosis son frecuentes entre los familiares (639). El tratamiento no beneficioso para la prolongación de la vida en la ICU no coincide con la definición de los objetivos de la atención (640, 641). Los modelos para estructurar las iniciativas para mejorar la atención en la ICU resaltan la importancia de incorporar objetivos para la atención, así como la prognosis, para los planes de tratamiento (642). La utilización de conferencias de atención proactivas con la familia con el fin de identificar directivas anticipadas y objetivos de tratamiento dentro de las 72 horas de la admisión en la ICU ha demostrado promover la comunicación y la comprensión entre la familia del paciente y el equipo tratante; mejorar la satisfacción de la familia; reducir la tensión, la ansiedad y la depresión en los familiares sobrevivientes; facilitar la toma de decisiones relacionadas con el final de la vida y reducir la estancia en la ICU para los pacientes que fallecen en la ICU (643, 644). Resulta beneficioso promover la toma de decisiones compartidas con los pacientes y sus familias a fin de asegurar la atención adecuada en la ICU y de evitar la atención fútil (641, 645, 646).

La atención paliativa cada vez se acepta más como un componente esencial de la atención integral de los pacientes en estado crítico, independientemente del diagnóstico y la prognosis (642, 647). El uso de atención paliativa en la ICU mejora la capacidad de reconocer el dolor y el sufrimiento;

determinar los deseos, creencias y valores del pacientes y el impacto de estos en la toma de decisiones; desarrollar estrategias de comunicación flexibles; llevar a cabo reuniones familiares y determinar los objetivos de la atención; brindar asistencia a la familia durante el proceso de muerte; ayudar a resolver los conflictos dentro del equipo y fijar objetivos razonables para el soporte vital y la reanimación (648).

Una revisión sistemática reciente del efecto de intervenciones de atención paliativa y de la planificación anticipada de la atención sobre la utilización de la ICU identificó que, a pesar de la amplia variación en el tipo de estudio y la calidad entre nueve ensayos aleatorizados de control y 13 ensayos no aleatorizados, los pacientes que recibieron planificación anticipada de la atención o intervenciones de atención paliativa mostraron, de manera uniforme, un patrón tendiente a menores admisiones y una menor estancia en la ICU (649).

Sin embargo, las importantes variaciones entre hospitales en las clasificaciones y la administración de atención paliativa coinciden con estudios anteriores que demostraban una variación en la intensidad de la atención al final de la vida (650). A pesar de las diferencias en la ubicación geográfica, el sistema legal, la religión y la cultura, hay un amplio consenso profesional respecto de las principales prácticas para el final de la vida en la ICU (651).

La promoción de la atención centrada en el paciente y en la familia en la ICU ha surgido como una prioridad e incluye la implementación de conferencias iniciales y repetidas para reducir la tensión de la familia y mejorar la uniformidad en la comunicación; las visitas flexibles abiertas; la presencia de la familia durante las rondas clínicas, la reanimación y los procedimientos invasivos; y la atención al apoyo cultural y espiritual (652–655).

## RECONOCIMIENTOS

Nos gustaría agradecer a los miembros del equipo de revisión sistemática: los doctores Emile Belley-Cote, Fayez Alshamsi, Sunjay Sharma, Eric Duan, Kim Lewis, y Clara Lu por su invaluable ayuda en el proceso de revisión sistemática. Nos gustaría reconocer a los profesores Gordon Guyatt y Roman Jaeschke también por compartir su experiencia sobre metodología. Finalmente, deseamos agradecer a Deborah McBride por el increíble respaldo editorial.

## REFERENCES

1. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al: The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016; 315:801–810
2. Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, et al; Sepsis Definitions Task Force: Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016; 315:775–787
3. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, et al: Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016; 315:762–774
4. 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
5. Dellinger RP: Cardiovascular management of septic shock. *Crit Care Med* 2003; 31:946–955
6. 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
7. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al: 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med*. 2003;31(4):1250–1256
8. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al; Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including The Pediatric Subgroup: Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med* 2013; 39:165–228
9. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al; Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including the Pediatric Subgroup: Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med* 2013; 41:580–637
10. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, et al; Surviving Sepsis Campaign Management Guidelines Committee: Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004; 32:858–873
11. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al; International Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee; American Association of Critical-Care Nurses; American College of Chest Physicians; American College of Emergency Physicians; Canadian Critical Care Society; European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; European Society of Intensive Care Medicine; European Respiratory Society; International Sepsis Forum; Japanese Association for Acute Medicine; Japanese Society of Intensive Care Medicine; Society of Critical Care Medicine; Society of Hospital Medicine; Surgical Infection Society; World Federation of Societies of Intensive and Critical Care Medicine: Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 2008; 36:296–327
12. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al; International Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee; American Association of Critical-Care Nurses; American College of Chest Physicians; American College of Emergency Physicians; Canadian Critical Care Society; European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; European Society of Intensive Care Medicine; European Respiratory Society; International Sepsis Forum; Japanese Association for Acute Medicine; Japanese Society of Intensive Care Medicine; Society of Critical Care Medicine; Society of Hospital Medicine; Surgical Infection Society; World Federation of Societies of Intensive and Critical Care Medicine: Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe

- sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 2008; 36:296–327
13. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al: GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. *J Clin Epidemiol* 2011; 64:395–400
  14. 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
  15. Guyatt GH, Schünemann HJ, Djulbegovic B, et al: Guideline panels should not GRADE good practice statements. *J Clin Epidemiol* 2015; 68:597–600
  16. 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
  17. Peake SL, Delaney A, Bailey M, et al: Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. *N Engl J Med* 2014;371(16): 1496–1506
  18. Yealy DM, Kellum JA, Huang DT, et al: A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med* 2014;370(18): 1683–1693
  19. Mouncey PR, Osborn TM, Power GS, et al; ProMISe Trial Investigators: Trial of early, goal-directed resuscitation for septic shock. *N Engl J Med* 2015; 372:1301–1311
  20. 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
  21. Levy MM, Rhodes A, Phillips GS, et al: Surviving Sepsis Campaign: association between performance metrics and outcomes in a 7.5-year study. *Crit Care Med* 2015; 43:3–12
  22. Cecconi M, De Backer D, Antonelli M, et al: Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 2014; 40:1795–1815
  23. Eskesen TG, Wetterslev M, Perner A: Systematic review including re-analyses of 1148 individual data sets of central venous pressure as a predictor of fluid responsiveness. *Intensive Care Med* 2016; 42:324–332
  24. Monnet X, Marik P, Teboul JL: Passive leg raising for predicting fluid responsiveness: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2016; 42:1935–1947
  25. Cecconi M, Hofer C, Teboul JL, et al; FENICE Investigators; ESICM Trial Group: Fluid challenges in intensive care: the FENICE study: A global inception cohort study. *Intensive Care Med* 2015; 41: 1529–1537
  26. 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
  27. Bourgoin A, Leone M, Delmas A, et al: Increasing mean arterial pressure in patients with septic shock: effects on oxygen variables and renal function. *Crit Care Med* 2005; 33:780–786
  28. Thooff A, Favory R, Salgado DR, et al: Effects of changes in arterial pressure on organ perfusion during septic shock. *Crit Care* 2011; 15:R222
  29. Asfar P, Meziani F, Hamel JF, et al; SEPSISPAM Investigators: High versus low blood-pressure target in patients with septic shock. *N Engl J Med* 2014; 370:1583–1593
  30. Lamontagne F, Meade MO, Hébert PC, et al; Canadian Critical Care Trials Group: Higher versus lower blood pressure targets for vasopressor therapy in shock: a multicentre pilot randomized controlled trial. *Intensive Care Med* 2016; 42:542–550
  31. Levy B: Lactate and shock state: the metabolic view. *Curr Opin Crit Care* 2006; 12:315–321
  32. Casserly B, Phillips GS, Schorr C, et al: Lactate measurements in sepsis-induced tissue hypoperfusion: results from the Surviving Sepsis Campaign database. *Crit Care Med* 2015; 43:567–573
  33. 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
  34. 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
  35. Lyu X, Xu Q, Cai G, et al: [Efficacies of fluid resuscitation as guided by lactate clearance rate and central venous oxygen saturation in patients with septic shock]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2015; 95:496–500
  36. Tian HH, Han SS, Lv CJ, et al: [The effect of early goal lactate clearance rate on the outcome of septic shock patients with severe pneumonia]. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue* 2012; 24:42–45
  37. Yu B, Tian HY, Hu ZJ, et al: [Comparison of the effect of fluid resuscitation as guided either by lactate clearance rate or by central venous oxygen saturation in patients with sepsis]. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue* 2013; 25:578–583
  38. Gu WJ, Zhang Z, Bakker J: Early lactate clearance-guided therapy in patients with sepsis: a meta-analysis with trial sequential analysis of randomized controlled trials. *Intensive Care Med* 2015; 41:1862–1863
  39. Simpson SQ, Gaines M, Hussein Y, et al: Early goal-directed therapy for severe sepsis and septic shock: A living systematic review. *J Crit Care* 2016; 36:43–48
  40. Dellinger RP: Foreword. The Future of Sepsis Performance Improvement. *Crit Care Med* 2015; 43:1787–1789
  41. Murphy DJ, Ogbu OC, Coopersmith CM: ICU director data: using data to assess value, inform local change, and relate to the external world. *Chest* 2015; 147:1168–1178
  42. Black MD, Schorr C, Levy MM: Knowledge translation and the multifaceted intervention in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2012; 40:1324–1328
  43. Gatewood MO, Wemple M, Greco S, et al: A quality improvement project to improve early sepsis care in the emergency department. *BMJ Qual Saf* 2015; 24:787–795
  44. Hayden GE, Tuuri RE, Scott R, et al: Triage sepsis alert and sepsis protocol lower times to fluids and antibiotics in the ED. *Am J Emerg Med* 2016;34(1):1–9
  45. Jones SL, Ashton CM, Kiehne L, et al: Reductions in Sepsis Mortality and Costs After Design and Implementation of a

- Nurse-Based Early Recognition and Response Program. *Jt Comm J Qual Patient Saf* 2015; 41:483–491
46. 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:S595–S597
  47. Damiani E, Donati A, Serafini G, et al: Effect of performance improvement programs on compliance with sepsis bundles and mortality: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *PLoS One* 2015; 10:e0125827
  48. Rhodes A, Phillips G, Beale R, et al: The Surviving Sepsis Campaign bundles and outcome: results from the International Multicentre Prevalence Study on Sepsis (the IMPReSS study). *Intensive Care Med* 2015; 41:1620–1628
  49. Zadroga R, Williams DN, Gottschall R, et al: Comparison of 2 blood culture media shows significant differences in bacterial recovery for patients on antimicrobial therapy. *Clin Infect Dis* 2013; 56:790–797
  50. Kanegaye JT, Soliemanzadeh P, Bradley JS: Lumbar puncture in pediatric bacterial meningitis: defining the time interval for recovery of cerebrospinal fluid pathogens after parenteral antibiotic pretreatment. *Pediatrics* 2001; 108:1169–1174
  51. Pollack LA, van Santen KL, Weiner LM, et al: Antibiotic Stewardship Programs in U.S. Acute Care Hospitals: Findings From the 2014 National Healthcare Safety Network Annual Hospital Survey. *Clin Infect Dis* 2016; 63:443–449
  52. Cardoso T, Carneiro AH, Ribeiro O, et al: Reducing mortality in severe sepsis with the implementation of a core 6-hour bundle: results from the Portuguese community-acquired sepsis study (SACiUCI study). *Crit Care* 2010; 14:R83
  53. De Sousa AG, Fernandes Junior CJ, Santos GPD, et al: The impact of each action in the Surviving Sepsis Campaign measures on hospital mortality of patients with severe sepsis/septic shock. *Einstein*. 2008;6(3):323–327
  54. Garnacho-Montero J, Gutiérrez-Pizarraya A, Escosca-Ortega A, et al: De-escalation of empirical therapy is associated with lower mortality in patients with severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med*. 2013;1–9
  55. Weiss CH, Persell SD, Wunderink RG, et al: Empiric antibiotic, mechanical ventilation, and central venous catheter duration as potential factors mediating the effect of a checklist prompting intervention on mortality: an exploratory analysis. *BMC Health Serv Res* 2012; 12:198
  56. 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
  57. 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
  58. Vaughn VM, Chopra V: Revisiting the panculture. *BMJ Qual Saf*. 2016 Feb 19. doi:10.1136/bmjqs-2015-004821 [Epub ahead of print]
  59. 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
  60. Li J, Plorde JJ, Carlson LG: Effects of volume and periodicity on blood cultures. *J Clin Microbiol* 1994; 32:2829–2831
  61. Baron EJ, Miller JM, Weinstein MP, et al: A guide to utilization of the microbiology laboratory for diagnosis of infectious diseases: 2013 recommendations by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society for Microbiology (ASM)(a). *Clin Infect Dis* 2013; 57:e22–e121
  62. O’Grady NP, Alexander M, Burns LA, et al; Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC): Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Clin Infect Dis* 2011; 52:e162–e193
  63. 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
  64. Kaasch AJ, Rieg S, Hellmich M, et al: Differential time to positivity is not predictive for central line-related Staphylococcus aureus bloodstream infection in routine clinical care. *J Infect* 2014; 68:58–61
  65. Malgrange VB, Escande MC, Theobald S: Validity of earlier positivity of central venous blood cultures in comparison with peripheral blood cultures for diagnosing catheter-related bacteremia in cancer patients. *J Clin Microbiol* 2001; 39:274–278
  66. O’Grady NP, Barie PS, Bartlett JG, et al; American College of Critical Care Medicine; Infectious Diseases Society of America: Guidelines for evaluation of new fever in critically ill adult patients: 2008 update from the American College of Critical Care Medicine and the Infectious Diseases Society of America. *Crit Care Med* 2008; 36:1330–1349
  67. Mermel LA, Allon M, Bouza E, et al: Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009; 49:1–45
  68. Boyce JM, Nadeau J, Dumigan D, et al: Obtaining blood cultures by venipuncture versus from central lines: impact on blood culture contamination rates and potential effect on central line-associated bloodstream infection reporting. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2013; 34:1042–1047
  69. Beekmann SE, Diekema DJ, Huskins WC, et al; Infectious Diseases Society of America Emerging Infections Network: Diagnosing and reporting of central line-associated bloodstream infections. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2012; 33:875–882
  70. Garcia RA, Spitzer ED, Beaudry J, et al: Multidisciplinary team review of best practices for collection and handling of blood cultures to determine effective interventions for increasing the yield of true-positive bacteremias, reducing contamination, and eliminating false-positive central line-associated bloodstream infections. *Am J Infect Control*. 2015;43(11):1222–1237
  71. Vincent JL, Brealey D, Libert N, et al; Rapid Diagnosis of Infections in the Critically Ill Team: Rapid Diagnosis of Infection in the Critically Ill, a Multicenter Study of Molecular Detection in Bloodstream Infections, Pneumonia, and Sterile Site Infections. *Crit Care Med* 2015; 43:2283–2291



72. Makrithathis A, Riss S, Hirschl AM: A novel fluorescence in situ hybridization test for rapid pathogen identification in positive blood cultures. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20:0760–0763
73. 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
74. Ferrer R, Martin-Loeches I, Phillips G, et al: Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour: results from a guideline-based performance improvement program. *Crit Care Med* 2014; 42:1749–1755
75. Zhang D, Micek ST, Kollef MH: Time to Appropriate Antibiotic Therapy Is an Independent Determinant of Postinfection ICU and Hospital Lengths of Stay in Patients With Sepsis. *Crit Care Med* 2015; 43:2133–2140
76. Bagshaw SM, Lapinsky S, Dial S, et al; Cooperative Antimicrobial Therapy of Septic Shock (CATSS) Database Research Group: Acute kidney injury in septic shock: clinical outcomes and impact of duration of hypotension prior to initiation of antimicrobial therapy. *Intensive Care Med* 2009; 35:871–881
77. Iscimen R, Cartin-Ceba R, Yilmaz M, et al: Risk factors for the development of acute lung injury in patients with septic shock: an observational cohort study. *Crit Care Med* 2008; 36:1518–1522
78. Garnacho-Montero J, Aldabo-Pallas T, Garnacho-Montero C, et al: Timing of adequate antibiotic therapy is a greater determinant of outcome than are TNF and IL-10 polymorphisms in patients with sepsis. *Crit Care* 2006; 10:R111
79. Barie PS, Hydo LJ, Shou J, et al: Influence of antibiotic therapy on mortality of critical surgical illness caused or complicated by infection. *Surg Infect (Larchmt)* 2005; 6:41–54
80. 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
81. Gaieski DF, Mikkelsen ME, Band RA, et al: Impact of time to antibiotics on survival in patients with severe sepsis or septic shock in whom early goal-directed therapy was initiated in the emergency department. *Crit Care Med* 2010; 38:1045–1053
82. Kumar A: Systematic Bias in Meta-Analyses of Time to Antimicrobial in Sepsis Studies. *Crit Care Med* 2016; 44:e234–e235
83. Shirakura Y, Kuriyama A: Timing of Antibiotic Administration in Sepsis and Septic Shock: The Impact That a Meta-Analysis Does Not Depict. *Crit Care Med* 2016; 44:e1004
84. Kaasch AJ, Rieg S, Kuetscher J, et al; preSABATO study group: Delay in the administration of appropriate antimicrobial therapy in *Staphylococcus aureus* bloodstream infection: a prospective multicenter hospital-based cohort study. *Infection* 2013; 41:979–985
85. Corona A, Bertolini G, Lipman J, et al: Antibiotic use and impact on outcome from bacteraemic critical illness: the BActeraemia Study in Intensive Care (BASIC). *J Antimicrob Chemother* 2010; 65:1276–1285
86. Giner AM, Kuster SP, Zbinden R, et al: Initial management of and outcome in patients with pneumococcal bacteremia: a retrospective study at a Swiss university hospital, 2003–2009. *Infection* 2011; 39:519–526
87. Lin MY, Weinstein RA, Hota B: Delay of active antimicrobial therapy and mortality among patients with bacteremia: impact of severe neutropenia. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52:3188–3194
88. Amaral AC, Fowler RA, Pinto R, et al; Cooperative Antimicrobial Therapy of Septic Shock Database Research Group: Patient and Organizational Factors Associated With Delays in Antimicrobial Therapy for Septic Shock. *Crit Care Med* 2016; 44:2145–2153
89. Funk DJ, Kumar A: Antimicrobial therapy for life-threatening infections: speed is life. *Crit Care Clin* 2011; 27:53–76
90. Petitpas F, Guenezan J, Vendeuvre T, et al: Use of intraosseous access in adults: a systematic review. *Crit Care* 2016; 20:102
91. Buck ML, Wiggins BS, Sesler JM: Intraosseous drug administration in children and adults during cardiopulmonary resuscitation. *Ann Pharmacother* 2007; 41:1679–1686
92. Romanelli G, Cravarezza P: Intramuscular meropenem in the treatment of bacterial infections of the urinary and lower respiratory tracts. Italian Intramuscular Meropenem Study Group. *J Antimicrob Chemother* 1995; 36 Suppl A:109–119
93. Cormio L, Berardi B, Callea A, et al: Antimicrobial prophylaxis for transrectal prostatic biopsy: a prospective study of ciprofloxacin vs piperacillin/tazobactam. *BJU Int* 2002; 90:700–702
94. Barbhaiya RH, Knupp CA, Tenney J, et al: Safety, tolerance, and pharmacokinetics of cefepime administered intramuscularly to healthy subjects. *J Clin Pharmacol* 1990; 30:900–910
95. Kumar A, Ellis P, Arabi Y, et al; Cooperative Antimicrobial Therapy of Septic Shock Database Research Group: Initiation of inappropriate antimicrobial therapy results in a fivefold reduction of survival in human septic shock. *Chest* 2009; 136:1237–1248
96. 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
97. Paul M, Shani V, Muchtar E, et al: Systematic review and meta-analysis of the efficacy of appropriate empiric antibiotic therapy for sepsis. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54:4851–4863
98. Kreger BE, Craven DE, McCabe WR: Gram-negative bacteremia. IV. Re-evaluation of clinical features and treatment in 612 patients. *Am J Med* 1980; 68:344–355
99. Mermel LA, Maki DG: Detection of bacteremia in adults: consequences of culturing an inadequate volume of blood. *Ann Intern Med* 1993; 119:270–272
100. Bow EJ, Evans G, Fuller J, et al: Canadian clinical practice guidelines for invasive candidiasis in adults. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2010; 21:e122–e150
101. Connolly S: *Clinical Practice Guidelines: Burn Patient Management*. ACI Statewide Burn Injury Service. Chatswood, NSW, Australia: NSW Agency for Clinical Innovation; 2011
102. Cornely OA, Bassetti M, Calandra T, et al; ESCMID Fungal Infection Study Group: ESCMID\* guideline for the diagnosis

- and management of Candida diseases 2012: non-neutropenic adult patients. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18 Suppl 7:19–37
103. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, et al: Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis* 2016; 63:e61–e111
  104. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, et al; Infectious Diseases Society of America: Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. *Clin Infect Dis* 2011; 52:e18–e55
  105. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, et al: Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2016; 62:e1–50
  106. Penack O, Becker C, Buchheidt D, et al: Management of sepsis in neutropenic patients: 2014 updated guidelines from the Infectious Diseases Working Party of the German Society of Hematology and Medical Oncology (AGIHO). *Ann Hematol* 2014; 93:1083–1095
  107. Penack O, Buchheidt D, Christopheit M, et al; German Society of Hematology and Oncology: Management of sepsis in neutropenic patients: guidelines from the infectious diseases working party of the German Society of Hematology and Oncology. *Ann Oncol* 2011; 22:1019–1029
  108. Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, et al: Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Surg Infect (Larchmt)* 2010; 11:79–109
  109. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, et al: Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis* 2014; 59:147–159
  110. 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
  111. Pittet D, Monod M, Suter PM, et al: Candida colonization and subsequent infections in critically ill surgical patients. *Ann Surg* 1994; 220:751–758
  112. Blumberg HM, Jarvis WR, Soucie JM, et al; National Epidemiology of Mycoses Survey(NEMIS) Study Group: Risk factors for candidal bloodstream infections in surgical intensive care unit patients: the NEMIS prospective multicenter study. The National Epidemiology of Mycosis Survey. *Clin Infect Dis* 2001; 33:177–186
  113. Green DL: Selection of an empiric antibiotic regimen for hospital-acquired pneumonia using a unit and culture-type specific antibiogram. *J Intensive Care Med* 2005; 20:296–301
  114. Kaufman D, Haas CE, Edinger R, et al: Antibiotic susceptibility in the surgical intensive care unit compared with the hospital-wide antibiogram. *Arch Surg* 1998; 133:1041–1045
  115. Kerremans JJ, Verbrugh HA, Vos MC: Frequency of microbiologically correct antibiotic therapy increased by infectious disease consultations and microbiological results. *J Clin Microbiol* 2012; 50:2066–2068
  116. Raineri E, Pan A, Mondello P, et al: Role of the infectious diseases specialist consultant on the appropriateness of antimicrobial therapy prescription in an intensive care unit. *Am J Infect Control* 2008; 36:283–290
  117. Bai AD, Showler A, Burry L, et al: Impact of Infectious Disease Consultation on Quality of Care, Mortality, and Length of Stay in *Staphylococcus aureus* Bacteremia: Results From a Large Multicenter Cohort Study. *Clin Infect Dis* 2015; 60:1451–1461
  118. Guo Y, Gao W, Yang H, et al: De-escalation of empiric antibiotics in patients with severe sepsis or septic shock: A meta-analysis. *Heart Lung* 2016; 45:454–459
  119. 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
  120. Klein Klouwenberg PM, Cremer OL, van Vught LA, et al: Likelihood of infection in patients with presumed sepsis at the time of intensive care unit admission: a cohort study. *Crit Care* 2015; 19:319
  121. Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines: IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatology*. 2013;13(4):e1–e15
  122. Wittau M, Mayer B, Scheele J, et al: Systematic review and meta-analysis of antibiotic prophylaxis in severe acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 2011; 46:261–270
  123. Avni T, Levcovich A, Ad-El DD, et al: Prophylactic antibiotics for burns patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2010; 340:c241
  124. Barajas-Nava LA, López-Alcalde J, Roqué i Figuls M, Solà I, Bonfill Cosp X: Antibiotic prophylaxis for preventing burn wound infection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(6):CD008738
  125. Chelluri L, Jastremski MS: Inadequacy of standard aminoglycoside loading doses in acutely ill patients. *Crit Care Med* 1987; 15:1143–1145
  126. Pletz MW, Bloos F, Burkhardt O, et al: Pharmacokinetics of moxifloxacin in patients with severe sepsis or septic shock. *Intensive Care Med* 2010; 36:979–983
  127. van Zanten AR, Polderman KH, van Geijlswijk IM, et al: Ciprofloxacin pharmacokinetics in critically ill patients: a prospective cohort study. *J Crit Care* 2008; 23:422–430
  128. Blot S, Koulenti D, Akova M, et al: Does contemporary vancomycin dosing achieve therapeutic targets in a heterogeneous clinical cohort of critically ill patients? Data from the multinational DALI study. *Crit Care* 2014; 18:R99
  129. Moore RD, Smith CR, Lietman PS: Association of aminoglycoside plasma levels with therapeutic outcome in gram-negative pneumonia. *Am J Med* 1984; 77:657–662
  130. Men P, Li HB, Zhai SD, et al: Association between the AUC<sub>0-24</sub>/MIC Ratio of Vancomycin and Its Clinical Effectiveness: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2016; 11:e0146224
  131. Moise-Broder PA, Forrest A, Birmingham MC, et al: Pharmacodynamics of vancomycin and other antimicrobials in patients with *Staphylococcus aureus* lower respiratory tract infections. *Clin Pharmacokinet* 2004; 43:925–942

132. Zelenitsky S, Rubinstein E, Ariano R, et al; Cooperative Antimicrobial Therapy of Septic Shock-CATSS Database Research Group: Vancomycin pharmacodynamics and survival in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*-associated septic shock. *Int J Antimicrob Agents* 2013; 41:255–260
133. Forrest A, Nix DE, Ballow CH, et al: Pharmacodynamics of intravenous ciprofloxacin in seriously ill patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37:1073–1081
134. Preston SL, Drusano GL, Berman AL, et al: Pharmacodynamics of levofloxacin: a new paradigm for early clinical trials. *JAMA* 1998; 279:125–129
135. Drusano GL, Preston SL, Fowler C, et al: Relationship between fluoroquinolone area under the curve: minimum inhibitory concentration ratio and the probability of eradication of the infecting pathogen, in patients with nosocomial pneumonia. *J Infect Dis* 2004; 189:1590–1597
136. Kashuba AD, Nafziger AN, Drusano GL, et al: Optimizing aminoglycoside therapy for nosocomial pneumonia caused by gram-negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43:623–629
137. Schentag JJ, Smith IL, Swanson DJ, et al: Role for dual individualization with cefmenoxime. *Am J Med* 1984; 77:43–50
138. Crandon JL, Bulik CC, Kuti JL, et al: Clinical pharmacodynamics of cefepime in patients infected with *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54:1111–1116
139. McKinnon PS, Paladino JA, Schentag JJ: Evaluation of area under the inhibitory curve (AUC) and time above the minimum inhibitory concentration (T>MIC) as predictors of outcome for cefepime and ceftazidime in serious bacterial infections. *Int J Antimicrob Agents* 2008; 31:345–351
140. Roberts JA, Abdul-Aziz MH, Davis JS, et al: Continuous versus Intermittent  $\beta$ -Lactam Infusion in Severe Sepsis. A Meta-analysis of Individual Patient Data from Randomized Trials. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 194:681–691
141. Barza M, Ioannidis JP, Cappelleri JC, et al: Single or multiple daily doses of aminoglycosides: a meta-analysis. *BMJ* 1996; 312:338–345
142. Hatala R, Dinh T, Cook DJ: Once-daily aminoglycoside dosing in immunocompetent adults: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1996; 124:717–725
143. Zelenitsky SA, Ariano RE: Support for higher ciprofloxacin AUC 24/MIC targets in treating Enterobacteriaceae bloodstream infection. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65:1725–1732
144. Dunbar LM, Wunderink RG, Habib MP, et al: High-dose, short-course levofloxacin for community-acquired pneumonia: a new treatment paradigm. *Clin Infect Dis* 2003; 37:752–760
145. Rybak MJ, Lomaestro BM, Rotschafer JC, et al: Vancomycin therapeutic guidelines: a summary of consensus recommendations from the infectious diseases Society of America, the American Society of Health-System Pharmacists, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Clin Infect Dis* 2009; 49:325–327
146. Matsumoto K, Takesue Y, Ohmagari N, et al: Practice guidelines for therapeutic drug monitoring of vancomycin: a consensus review of the Japanese Society of Chemotherapy and the Japanese Society of Therapeutic Drug Monitoring. *J Infect Chemother* 2013; 19:365–380
147. Steinmetz T, Eliakim-Raz N, Goldberg E, et al: Association of vancomycin serum concentrations with efficacy in patients with MRSA infections: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect* 2015; 21:665–673
148. Mohamed AF, Karaiskos I, Plachouras D, et al: Application of a loading dose of colistin methanesulfonate in critically ill patients: population pharmacokinetics, protein binding, and prediction of bacterial kill. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56:4241–4249
149. Pea F, Brollo L, Viale P, et al: Teicoplanin therapeutic drug monitoring in critically ill patients: a retrospective study emphasizing the importance of a loading dose. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51:971–975
150. Pea F, Viale P: Bench-to-bedside review: Appropriate antibiotic therapy in severe sepsis and septic shock—does the dose matter? *Crit Care* 2009; 13:214
151. Wang JT, Fang CT, Chen YC, et al: Necessity of a loading dose when using vancomycin in critically ill patients. *J Antimicrob Chemother* 2001; 47:246
152. Kumar A: An alternate pathophysiologic paradigm of sepsis and septic shock: implications for optimizing antimicrobial therapy. *Virulence* 2014; 5:80–97
153. Rhodes NJ, MacVane SH, Kuti JL, et al: Impact of loading doses on the time to adequate predicted beta-lactam concentrations in prolonged and continuous infusion dosing schemes. *Clin Infect Dis* 2014; 59:905–907
154. Lodise TP Jr, Lomaestro B, Drusano GL: Piperacillin-tazobactam for *Pseudomonas aeruginosa* infection: clinical implications of an extended-infusion dosing strategy. *Clin Infect Dis* 2007; 44:357–363
155. Yost RJ, Cappelletty DM; RECEIPT Study group: The Retrospective Cohort of Extended-Infusion Piperacillin-Tazobactam (RECEIPT) study: a multicenter study. *Pharmacotherapy* 2011; 31:767–775
156. Falagas ME, Tansarli GS, Ikawa K, et al: Clinical outcomes with extended or continuous versus short-term intravenous infusion of carbapenems and piperacillin/tazobactam: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2013; 56:272–282
157. Yusuf E, Spapen H, Piérard D: Prolonged vs intermittent infusion of piperacillin/tazobactam in critically ill patients: a narrative and systematic review. *J Crit Care* 2014; 29:1089–1095
158. Mah GT, Mabasa VH, Chow I, et al: Evaluating outcomes associated with alternative dosing strategies for piperacillin/tazobactam: a qualitative systematic review. *Ann Pharmacother* 2012; 46:265–275
159. Roberts JA, Abdul-Aziz MH, Lipman J, et al; International Society of Anti-Infective Pharmacology and the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Study Group of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: Individualised antibiotic dosing for patients who are critically ill: challenges and potential solutions. *Lancet Infect Dis* 2014; 14:498–509

160. Baptista JP, Sousa E, Martins PJ, et al: Augmented renal clearance in septic patients and implications for vancomycin optimisation. *Int J Antimicrob Agents* 2012; 39:420–423
161. Hobbs AL, Shea KM, Roberts KM, et al: Implications of Augmented Renal Clearance on Drug Dosing in Critically Ill Patients: A Focus on Antibiotics. *Pharmacotherapy* 2015; 35:1063–1075
162. Udy AA, Varghese JM, Altukroni M, et al: Subtherapeutic initial  $\beta$ -lactam concentrations in select critically ill patients: association between augmented renal clearance and low trough drug concentrations. *Chest* 2012; 142:30–39
163. Blot S, Koulenti D, Akova M, et al: Does contemporary vancomycin dosing achieve therapeutic targets in a heterogeneous clinical cohort of critically ill patients? Data from the multinational DALI study. *Crit Care* 2014; 18:R99
164. Roberts JA, Paul SK, Akova M, et al; DALI Study: DALI: defining antibiotic levels in intensive care unit patients: are current  $\beta$ -lactam antibiotic doses sufficient for critically ill patients? *Clin Infect Dis* 2014; 58:1072–1083
165. Taccone FS, Laterre PF, Spapen H, et al: Revisiting the loading dose of amikacin for patients with severe sepsis and septic shock. *Crit Care* 2010; 14:R53
166. Rea RS, Capitano B, Bies R, et al: Suboptimal aminoglycoside dosing in critically ill patients. *Ther Drug Monit* 2008; 30:674–681
167. 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
168. Kumar A, Zarychanski R, Light B, et al; Cooperative Antimicrobial Therapy of Septic Shock (CATSS) 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
169. 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
170. Delannoy PY, Boussekey N, Devos P, et al: Impact of combination therapy with aminoglycosides on the outcome of ICU-acquired bacteraemias. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012; 31:2293–2299
171. Díaz-Martín A, Martínez-González ML, Ferrer R, et al; Edusepsis Study Group: Antibiotic prescription patterns in the empiric therapy of severe sepsis: combination of antimicrobials with different mechanisms of action reduces mortality. *Crit Care* 2012; 16:R223
172. Martin-Loeches I, Lisboa T, Rodríguez A, et al: Combination antibiotic therapy with macrolides improves survival in intubated patients with community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med* 2010; 36:612–620
173. 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
174. 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
175. Paul M, Silbiger I, Grozinsky S, Soares-Weiser K, Leibovici L: Beta lactam antibiotic monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside antibiotic combination therapy for sepsis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(1):CD003344
176. Rodríguez 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
177. 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
178. Hilf M, Yu VL, Sharp J, et al: Antibiotic therapy for *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: outcome correlations in a prospective study of 200 patients. *Am J Med* 1989; 87:540–546
179. Tumbarello M, Viale P, Viscoli C, et al: Predictors of mortality in bloodstream infections caused by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae*: importance of combination therapy. *Clin Infect Dis* 2012; 55:943–950
180. Bass SN, Bauer SR, Neuner EA, et al: Impact of combination antimicrobial therapy on mortality risk for critically ill patients with carbapenem-resistant bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 59:3748–3753
181. Poulidakos P, Tansarli GS, Falagas ME: Combination antibiotic treatment versus monotherapy for multidrug-resistant, extensively drug-resistant, and pandrug-resistant *Acinetobacter* infections: a systematic review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2014; 33:1675–1685
182. Falagas ME, Lourida P, Poulidakos P, et al: Antibiotic treatment of infections due to carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: systematic evaluation of the available evidence. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58:654–663
183. Hu Y, Li L, Li W, et al: Combination antibiotic therapy versus monotherapy for *Pseudomonas aeruginosa* bacteraemia: a meta-analysis of retrospective and prospective studies. *Int J Antimicrob Agents* 2013; 42:492–496
184. Vardakas KZ, Tansarli GS, Bliziotis IA, et al:  $\beta$ -Lactam plus aminoglycoside or fluoroquinolone combination versus  $\beta$ -lactam monotherapy for *Pseudomonas aeruginosa* infections: a meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents* 2013; 41:301–310
185. Stevens DL, Tanner MH, Winship J, et al: Severe group A streptococcal infections associated with a toxic shock-like syndrome and scarlet fever toxin A. *N Engl J Med* 1989; 321:1–7
186. Zimbelman J, Palmer A, Todd J: Improved outcome of clindamycin compared with beta-lactam antibiotic treatment for invasive *Streptococcus pyogenes* infection. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18:1096–1100
187. Paul M, Soares-Weiser K, Leibovici L: Beta lactam monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside combination therapy for fever with neutropenia: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003; 326:1111

188. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al; Infectious Diseases Society of America: Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis* 2011; 52:e56–e93
189. Gomes Silva BN, Andriolo RB, Atallah AN, Salomão R: De-escalation of antimicrobial treatment for adults with sepsis, severe sepsis or septic shock. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(12):CD007934
190. Morel J, Casotto J, Jospé R, et al: De-escalation as part of a global strategy of empiric antibiotherapy management. A retrospective study in a medico-surgical intensive care unit. *Crit Care* 2010; 14:R225
191. Joung MK, Lee JA, Moon SY, et al: Impact of de-escalation therapy on clinical outcomes for intensive care unit-acquired pneumonia. *Crit Care* 2011; 15:R79
192. Leone M, Bechis C, Baumstarck K, et al; AZUREA Network Investigators: De-escalation versus continuation of empirical antimicrobial treatment in severe sepsis: a multicenter non-blinded randomized noninferiority trial. *Intensive Care Med* 2014; 40:1399–1408
193. Riccio LM, Popovsky KA, Hranjec T, et al: Association of excessive duration of antibiotic therapy for intra-abdominal infection with subsequent extra-abdominal infection and death: a study of 2,552 consecutive infections. *Surg Infect (Larchmt)* 2014; 15:417–424
194. Aarts MA, Brun-Buisson C, Cook DJ, et al: Antibiotic management of suspected nosocomial ICU-acquired infection: does prolonged empiric therapy improve outcome? *Intensive Care Med* 2007; 33:1369–1378
195. Stevens V, Dumyati G, Fine LS, et al: Cumulative antibiotic exposures over time and the risk of *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis* 2011; 53:42–48
196. Goossens H: Antibiotic consumption and link to resistance. *Clin Microbiol Infect* 2009; 15 Suppl 3:12–15
197. Chastre J, Wolff M, Fagon JY, et al; PneumA Trial Group: Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial. *JAMA* 2003; 290:2588–2598
198. Choudhury G, Mandal P, Singanayagam A, et al: Seven-day antibiotic courses have similar efficacy to prolonged courses in severe community-acquired pneumonia—a propensity-adjusted analysis. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17:1852–1858
199. Pugh R, Grant C, Cooke RP, Dempsey G: Short-course versus prolonged-course antibiotic therapy for hospital-acquired pneumonia in critically ill adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(8):CD007577
200. Sawyer RG, Claridge JA, Nathens AB, et al: Trial of short-course antimicrobial therapy for intraabdominal infection. *N Engl J Med* 2015; 372:1996–2005
201. Eliakim-Raz N, Yahav D, Paul M, et al: Duration of antibiotic treatment for acute pyelonephritis and septic urinary tract infection—7 days or less versus longer treatment: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother* 2013; 68:2183–2191
202. Rattan R, Allen CJ, Sawyer RG, et al: Patients with Complicated Intra-Abdominal Infection Presenting with Sepsis Do Not Require Longer Duration of Antimicrobial Therapy. *J Am Coll Surg* 2016; 222:440–446
203. Hepburn MJ, Dooley DP, Skidmore PJ, et al: Comparison of short-course (5 days) and standard (10 days) treatment for uncomplicated cellulitis. *Arch Intern Med* 2004; 164:1669–1674
204. Chaudhry ZI, Nisar S, Ahmed U, Ali M: Short course of antibiotic treatment in spontaneous bacterial peritonitis: a randomized controlled study. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2000;10(8):284–288
205. Jack L, Bal AM, Harte S, et al: International guidelines: the need to standardize the management of candidaemia. *Infect Dis (Lond)* 2016; 48:779–781
206. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, et al; American Heart Association Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and Stroke Council: Infective Endocarditis in Adults: Diagnosis, Antimicrobial Therapy, and Management of Complications: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. *Circulation* 2015; 132:1435–1486
207. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, et al; Document Reviewers: 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J* 2015; 36:3075–3128
208. Weiss CH, Moazed F, McEvoy CA, et al: Prompting physicians to address a daily checklist and process of care and clinical outcomes: a single-site study. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184:680–686
209. Aguado JM, Vázquez L, Fernández-Ruiz M, et al; PCRAGA Study Group; Spanish Stem Cell Transplantation Group; Study Group of Medical Mycology of the Spanish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; Spanish Network for Research in Infectious Diseases: Serum galactomannan versus a combination of galactomannan and polymerase chain reaction-based *Aspergillus* DNA detection for early therapy of invasive aspergillosis in high-risk hematological patients: a randomized controlled trial. *Clin Infect Dis* 2015; 60:405–414
210. Hou TY, Wang SH, Liang SX, et al: The Screening Performance of Serum 1,3-Beta-D-Glucan in Patients with Invasive Fungal Diseases: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *PLoS One* 2015; 10:e0131602
211. Schuetz P, Briel M, Christ-Crain M, et al: Procalcitonin to guide initiation and duration of antibiotic treatment in acute respiratory infections: an individual patient data meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2012; 55:651–662
212. Matthaiou DK, Ntani G, Kontogiorgi M, et al: An ESICM systematic review and meta-analysis of procalcitonin-guided antibiotic therapy algorithms in adult critically ill patients. *Intensive Care Med* 2012; 38:940–949
213. Prkno A, Wacker C, Brunkhorst FM, et al: Procalcitonin-guided therapy in intensive care unit patients with severe sepsis and septic shock—a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2013; 17:R291

214. Westwood M, Ramaekers B, Whiting P, et al: Procalcitonin testing to guide antibiotic therapy for the treatment of sepsis in intensive care settings and for suspected bacterial infection in emergency department settings: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess.* 2015;19(96):v-xxv, 1–236
215. Wacker C, Prkno A, Brunkhorst FM, et al: Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2013; 13:426–435
216. Soni NJ, Samson DJ, Galaydick JL, et al: Procalcitonin-guided antibiotic therapy: a systematic review and meta-analysis. *J Hosp Med* 2013; 8:530–540
217. de Jong E, van Oers JA, Beishuizen A, et al: Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Infect Dis* 2016; 16:819–827
218. Lesprit P, Landelle C, Girou E, et al: Reassessment of intravenous antibiotic therapy using a reminder or direct counselling. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65:789–795
219. Paul M, Dickstein Y, Raz-Pasteur A: Antibiotic de-escalation for bloodstream infections and pneumonia: systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect* 2016; 22:960–967
220. Schuetz P, Kutz A, Grolimund E, et al; ProHOSP Study Group: Excluding infection through procalcitonin testing improves outcomes of congestive heart failure patients presenting with acute respiratory symptoms: results from the randomized ProHOSP trial. *Int J Cardiol* 2014; 175:464–472
221. Hoebner SH, van der Geest PJ, Nieboer D, et al: The diagnostic accuracy of procalcitonin for bacteraemia: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect* 2015; 21:474–481
222. Jimenez MF, Marshall JC; International Sepsis Forum: Source control in the management of sepsis. *Intensive Care Med* 2001; 27 Suppl 1:S49–S62
223. Azuhata T, Kinoshita K, Kawano D, et al: Time from admission to initiation of surgery for source control is a critical determinant of survival in patients with gastrointestinal perforation with associated septic shock. *Crit Care* 2014; 18:R87
224. Bloos F, Thomas-Rüddel D, Rüddel H, et al; MEDUSA Study Group: Impact of compliance with infection management guidelines on outcome in patients with severe sepsis: a prospective observational multi-center study. *Crit Care* 2014; 18:R42
225. Moss RL, Musemeche CA, Kosloske AM: Necrotizing fasciitis in children: prompt recognition and aggressive therapy improve survival. *J Pediatr Surg* 1996; 31:1142–1146
226. Wong CH, Chang HC, Pasupathy S, et al: Necrotizing fasciitis: clinical presentation, microbiology, and determinants of mortality. *J Bone Joint Surg Am* 2003; 85-A:1454–1460
227. Chao WN, Tsai CF, Chang HR, et al: Impact of timing of surgery on outcome of *Vibrio vulnificus*-related necrotizing fasciitis. *Am J Surg* 2013; 206:32–39
228. Buck DL, Vester-Andersen M, Møller MH; Danish Clinical Register of Emergency Surgery: Surgical delay is a critical determinant of survival in perforated peptic ulcer. *Br J Surg* 2013; 100:1045–1049
229. Karvellas CJ, Abraldes JG, Zepeda-Gomez S, et al; Cooperative Antimicrobial Therapy of Septic Shock (CATSS) Database Research Group: The impact of delayed biliary decompression and antimicrobial therapy in 260 patients with cholangitis-associated septic shock. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 44:755–766
230. Maitland K, Kiguli S, Opoka RO, et al; FEAST Trial Group: Mortality after fluid bolus in African children with severe infection. *N Engl J Med* 2011; 364:2483–2495
231. Acheampong A, Vincent JL: A positive fluid balance is an independent prognostic factor in patients with sepsis. *Crit Care* 2015; 19:251
232. Brotfain E, Koefman L, Toledano R, et al: Positive fluid balance as a major predictor of clinical outcome of patients with sepsis/septic shock after ICU discharge. *Am J Emerg Med* 2016; 34:2122–2126
233. Mitchell KH, Carlborn D, Caldwell E, et al: Volume Overload: Prevalence, Risk Factors, and Functional Outcome in Survivors of Septic Shock. *Ann Am Thorac Soc* 2015; 12:1837–1844
234. de Oliveira FS, Freitas FG, Ferreira EM, et al: Positive fluid balance as a prognostic factor for mortality and acute kidney injury in severe sepsis and septic shock. *J Crit Care* 2015; 30:97–101
235. Malbrain ML, Marik PE, Witters I, et al: Fluid overload, de-resuscitation, and outcomes in critically ill or injured patients: a systematic review with suggestions for clinical practice. *Anaesthesiol Intensive Ther* 2014; 46:361–380
236. Yunos NM, Bellomo R, Hegarty C, et al: Association between a chloride-liberal vs chloride-restrictive intravenous fluid administration strategy and kidney injury in critically ill adults. *JAMA* 2012; 308:1566–1572
237. Rochweg B, Alhazzani W, Sindi A, et al; Fluids in Sepsis and Septic Shock Group: Fluid resuscitation in sepsis: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med* 2014; 161:347–355
238. Young P, Bailey M, Beasley R, et al; SPLIT Investigators; ANZICS CTG: Effect of a Buffered Crystalloid Solution vs Saline on Acute Kidney Injury Among Patients in the Intensive Care Unit: The SPLIT Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2015; 314:1701–1710
239. Finfer S, Norton R, Bellomo R, et al: The SAFE study: saline vs. albumin for fluid resuscitation in the critically ill. *Vox Sang* 2004; 87 Suppl 2:123–131
240. 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
241. Rochweg B, Alhazzani W, Gibson A, et al; FISSH Group (Fluids in Sepsis and Septic Shock): Fluid type and the use of renal replacement therapy in sepsis: a systematic review and network meta-analysis. *Intensive Care Med* 2015; 41:1561–1571
242. Xu JY, Chen QH, Xie JF, et al: Comparison of the effects of albumin and crystalloid on mortality in adult patients with severe sepsis and septic shock: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Crit Care* 2014; 18:702
243. Uhlig C, Silva PL, Deckert S, et al: Albumin versus crystalloid solutions in patients with the acute respiratory distress

- syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2014; 18:R10
244. Patel A, Laffan MA, Waheed U, et al: Randomised trials of human albumin for adults with sepsis: systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis of all-cause mortality. *BMJ* 2014; 349:g4561
  245. Jiang L, Jiang S, Zhang M, et al: Albumin versus other fluids for fluid resuscitation in patients with sepsis: a meta-analysis. *PLoS One* 2014; 9:e114666
  246. Boldt J, Heesen M, Müller M, et al: The effects of albumin versus hydroxyethyl starch solution on cardiorespiratory and circulatory variables in critically ill patients. *Anesth Analg* 1996; 83:254–261
  247. Boldt J, Heesen M, Welters I, et al: Does the type of volume therapy influence endothelial-related coagulation in the critically ill? *Br J Anaesth* 1995; 75:740–746
  248. Boldt J, Müller M, Heesen M, et al: Influence of different volume therapies on platelet function in the critically ill. *Intensive Care Med* 1996; 22:1075–1081
  249. Caironi P, Tognoni G, Masson S, et al; ALBIOS Study Investigators: Albumin replacement in patients with severe sepsis or septic shock. *N Engl J Med* 2014; 370:1412–1421
  250. Haase N, Perner A, Hennings LI, et al: Hydroxyethyl starch 130/0.38-0.45 versus crystalloid or albumin in patients with sepsis: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *BMJ* 2013; 346:f839
  251. Moeller C, Fleischmann C, Thomas-Rueddel D, et al: How safe is gelatin? A systematic review and meta-analysis of gelatin-containing plasma expanders vs crystalloids and albumin. *J Crit Care* 2016; 35:75–83
  252. 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
  253. 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
  254. Martin C, Papazian L, Perrin G, et al: Norepinephrine or dopamine for the treatment of hyperdynamic septic shock? *Chest* 1993; 103:1826–1831
  255. Martin C, Viviani X, Leone M, et al: Effect of norepinephrine on the outcome of septic shock. *Crit Care Med* 2000; 28:2758–2765
  256. 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
  257. 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
  258. 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
  259. 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
  260. 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
  261. Yamazaki T, Shimada Y, Taenaka N, et al: Circulatory responses to afterloading with phenylephrine in hyperdynamic sepsis. *Crit Care Med* 1982; 10:432–435
  262. Regnier B, Rapin M, Gory G, et al: Haemodynamic effects of dopamine in septic shock. *Intensive Care Med* 1977; 3:47–53
  263. Beck GCh, Brinkkoetter P, Hanusch C, et al: Clinical review: immunomodulatory effects of dopamine in general inflammation. *Crit Care*. 2004;8(6):485–491
  264. Avni T, Lador A, Lev S, et al: Vasopressors for the Treatment of Septic Shock: Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2015; 10:e0129305
  265. 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
  266. Landry DW, Levin HR, Gallant EM, et al: Vasopressin deficiency contributes to the vasodilation of septic shock. *Circulation* 1997; 95:1122–1125
  267. Patel BM, Chittock DR, Russell JA, et al: Beneficial effects of short-term vasopressin infusion during severe septic shock. *Anesthesiology* 2002; 96:576–582
  268. Dünser MW, Mayr AJ, Ulmer H, et al: Arginine vasopressin in advanced vasodilatory shock: a prospective, randomized, controlled study. *Circulation* 2003; 107:2313–2319
  269. 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
  270. 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
  271. 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
  272. O’Brien A, Clapp L, Singer M: Terlipressin for norepinephrine-resistant septic shock. *Lancet* 2002; 359:1209–1210
  273. Sharshar T, Blanchard A, Paillard M, et al: Circulating vasopressin levels in septic shock. *Crit Care Med* 2003; 31:1752–1758
  274. 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
  275. 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
  276. Gordon AC, Mason AJ, Thirunavukkarasu N, et al; VANISH Investigators: Effect of Early Vasopressin vs Norepinephrine on Kidney Failure in Patients With Septic Shock: The VANISH Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016; 316:509–518

277. 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
278. 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
279. 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
280. Zhou F, Mao Z, Zeng X, et al: Vasopressors in septic shock: a systematic review and network meta-analysis. *Ther Clin Risk Manag* 2015; 11:1047–1059
281. 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
282. 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
283. Parker MM, Shelhamer JH, Bacharach SL, et al: Profound but reversible myocardial depression in patients with septic shock. *Ann Intern Med* 1984; 100:483–490
284. 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
285. 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
286. 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
287. 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
288. ProCess Investigators, Yealy DM, Kellum JA, et al: A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med*. 2014;370(18):1683–1693
289. ARISE Investigators, Anzics Clinical Trials Group, Peake SL, et al: Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. *N Engl J Med*. 2014;371(16):1496–1506
290. 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
291. Morelli A, Teboul JL, Maggiore SM, et al: Effects of levosimendan on right ventricular afterload in patients with acute respiratory distress syndrome: a pilot study. *Crit Care Med* 2006; 34:2287–2293
292. Morelli A, De Castro S, Teboul JL, et al: Effects of levosimendan on systemic and regional hemodynamics in septic myocardial depression. *Intensive Care Med* 2005; 31:638–644
293. Gordon AC, Perkins GD, Singer M, et al: Levosimendan for the prevention of acute organ dysfunction in sepsis. *N Engl J Med*. [Epub ahead of print]
294. Cohn JN: Blood pressure measurement in shock. Mechanism of inaccuracy in auscultatory and palpatory methods. *JAMA* 1967; 199:118–122
295. Hollenberg SM, Parrillo JE. Shock. In: Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 14th ed. New York: McGraw-Hill; 1997:214–222
296. Scheer B, Perel A, Pfeiffer UJ: Clinical review: complications and risk factors of peripheral arterial catheters used for haemodynamic monitoring in anaesthesia and intensive care medicine. *Crit Care* 2002; 6:199–204
297. Gu WJ, Wu XD, Wang F, et al: Ultrasound Guidance Facilitates Radial Artery Catheterization: A Meta-analysis With Trial Sequential Analysis of Randomized Controlled Trials. *Chest* 2016; 149:166–179
298. O'Horo JC, Maki DG, Krupp AE, et al: Arterial catheters as a source of bloodstream infection: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2014; 42:1334–1339
299. 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
300. 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
301. 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
302. 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
303. 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
304. Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, Briegel J, Keh D, Kupfer Y: Corticosteroids for treating sepsis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015(12):CD002243
305. Volbeda M, Wetterslev J, Gluud C, et al: Glucocorticosteroids for sepsis: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Intensive Care Med* 2015; 41:1220–1234
306. 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
307. 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
308. 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
309. 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
310. 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
311. Yildiz O, Doganay M, Aygen B, et al: Physiological-dose steroid therapy in sepsis [ISRCTN36253388]. *Crit Care* 2002; 6:251–259



312. 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
313. 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
314. Keh D, Trips E, Marx G, et al; SepNet–Critical Care Trials Group: Effect of Hydrocortisone on Development of Shock Among Patients With Severe Sepsis: The HYPRESS Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016; 316:1775–1785
315. 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
316. Holst LB, Haase N, Wetterslev J, et al; TRISS Trial Group; Scandinavian Critical Care Trials Group: Lower versus higher hemoglobin threshold for transfusion in septic shock. *N Engl J Med* 2014; 371:1381–1391
317. 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
318. 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
319. Liumbruno 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
320. British Committee for Standards in Haematology, Blood Transfusion Task Force. Guidelines for the use of platelet transfusions. *Br J Haematol*. 2003;122(1):10–23
321. Diedrich B, Remberger M, Shanwell A, et al: A prospective randomized trial of a prophylactic platelet transfusion trigger of  $10 \times 10^9$  per L versus  $30 \times 10^9$  per L in allogeneic hematopoietic progenitor cell transplant recipients. *Transfusion* 2005; 45:1064–1072
322. Kaufman RM, Djulbegovic B, Gernsheimer T, et al; AABB: Platelet transfusion: a clinical practice guideline from the AABB. *Ann Intern Med* 2015; 162:205–213
323. 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
324. Stanworth SJ, Estcourt LJ, Llewelyn CA, et al; TOPPS Study Investigators: Impact of prophylactic platelet transfusions on bleeding events in patients with hematologic malignancies: a subgroup analysis of a randomized trial. *Transfusion* 2014; 54:2385–2393
325. Stanworth SJ, Estcourt LJ, Powter G, et al; TOPPS Investigators: A no-prophylaxis platelet-transfusion strategy for hematologic cancers. *N Engl J Med* 2013; 368:1771–1780
326. Wandt H, Schaefer-Eckart K, Wendelin K, et al; Study Alliance Leukemia: Therapeutic platelet transfusion versus routine prophylactic transfusion in patients with haematological malignancies: an open-label, multicentre, randomised study. *Lancet* 2012; 380:1309–1316
327. Zumberg MS, del Rosario ML, Nejame CF, et al: A prospective randomized trial of prophylactic platelet transfusion and bleeding incidence in hematopoietic stem cell transplant recipients:  $10,000/L$  versus  $20,000/microL$  trigger. *Biol Blood Marrow Transplant* 2002; 8:569–576
328. 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
329. Alejandria MM, Lansang MA, Dans LF, Mantaring JB 3rd: Intravenous immunoglobulin for treating sepsis, severe sepsis and septic shock. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013(9):CD001090
330. Soares MO, Welton NJ, Harrison DA, et al: An evaluation of the feasibility, cost and value of information of a multicentre randomised controlled trial of intravenous immunoglobulin for sepsis (severe sepsis and septic shock): incorporating a systematic review, meta-analysis and value of information analysis. *Health Technol Assess* 2012; 16:1–186
331. 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
332. Pildal J, Gøtzsche PC: Polyclonal immunoglobulin for treatment of bacterial sepsis: a systematic review. *Clin Infect Dis* 2004; 39:38–46
333. Kreyman 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
334. Shankar-Hari M, Culshaw N, Post B, et al: Endogenous IgG hypogammaglobulinaemia in critically ill adults with sepsis: systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2015; 41:1393–1401
335. 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
336. Zhou F, Peng Z, Murugan R, et al: Blood purification and mortality in sepsis: a meta-analysis of randomized trials. *Crit Care Med* 2013; 41:2209–2220
337. Payen DM, Guilhot J, Launey Y, et al; ABDOMIX Group: Early use of polymyxin B hemoperfusion in patients with septic shock due to peritonitis: a multicenter randomized control trial. *Intensive Care Med* 2015; 41:975–984
338. Klein DJ, Foster D, Schorr CA, et al: The EUPHRATES trial (Evaluating the Use of Polymyxin B Hemoperfusion in a Randomized controlled trial of Adults Treated for Endotoxemia and Septic shock): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2014; 15:218
339. Livigni S, Bertolini G, Rossi C, et al; GIVITI: Gruppo Italiano per la Valutazione degli Interventi in Terapia Intensiva (Italian Group for the Evaluation of Interventions in Intensive Care Medicine) is an independent collaboration network of Italian Intensive Care units: Efficacy of coupled plasma filtration adsorption (CPFA) in patients with septic shock: a multicenter randomised controlled clinical trial. *BMJ Open* 2014; 4:e003536

340. Allingstrup M, Wetterslev J, Ravn FB, et al: Antithrombin III for critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 2:CD005370
341. 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
342. Vincent JL, Ramesh MK, Ernest D, et al: A randomized, double-blind, placebo-controlled, Phase 2b study to evaluate the safety and efficacy of recombinant human soluble thrombomodulin, ART-123, in patients with sepsis and suspected disseminated intravascular coagulation. *Crit Care Med* 2013; 41:2069–2079
343. Yamakawa K, Ogura H, Fujimi S, et al: Recombinant human soluble thrombomodulin in sepsis-induced disseminated intravascular coagulation: a multicenter propensity score analysis. *Intensive Care Med* 2013; 39:644–652
344. Zarychanski R, Abou-Setta AM, Kanji S, et al; Canadian Critical Care Trials Group: The efficacy and safety of heparin in patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2015; 43:511–518
345. Ranieri VM, Thompson BT, Barie PS, et al; PROWESS-SHOCK Study Group: Drotrecogin alfa (activated) in adults with septic shock. *N Engl J Med* 2012; 366:2055–2064
346. 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):818–824
347. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, et al; ARDS Definition Task Force: Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA* 2012; 307:2526–2533
348. 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
349. 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
350. Brower RG, Matthay MA, Morris A, et al: 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(18):1301–1308
351. 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
352. 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
353. 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
354. 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
355. Marini JJ, Gattinoni L: Ventilatory management of acute respiratory distress syndrome: a consensus of two. *Crit Care Med* 2004; 32:250–255
356. Tobin MJ: Culmination of an era in research on the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000; 342:1360–1361
357. 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
358. 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
359. Amato MB, Meade MO, Slutsky AS, et al: Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2015; 372:747–755
360. 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
361. 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
362. 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
363. 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
364. 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
365. 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
366. Villar J, Kacmarek RM, Pérez-Méndez L, et al: A high positive end-expiratory pressure, low tidal volume ventilatory strategy improves outcome in persistent acute respiratory distress syndrome: a randomized, controlled trial. *Crit Care Med* 2006; 34:1311–1318
367. 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

368. Goligher EC, Kavanagh BP, Rubenfeld GD, et al: Oxygenation response to positive end-expiratory pressure predicts mortality in acute respiratory distress syndrome. A secondary analysis of the LOVS and ExPress trials. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 190:70–76
369. Talmor D, Sarge T, Malhotra A, et al: Mechanical ventilation guided by esophageal pressure in acute lung injury. *N Engl J Med* 2008; 359:2095–2104
370. 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; 152:1835–1846
371. 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
372. Pipeling MR, Fan E: Therapies for refractory hypoxemia in acute respiratory distress syndrome. *JAMA* 2010; 304:2521–2527
373. 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
374. Guérin C, Reignier J, Richard JC, et al; PROSEVA Study Group: Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2013; 368:2159–2168
375. Beitler JR, Shaefi S, Montesi SB, et al: Prone positioning reduces mortality from acute respiratory distress syndrome in the low tidal volume era: a meta-analysis. *Intensive Care Med* 2014; 40:332–341
376. Jolliet 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
377. 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
378. 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
379. Guerin C, Gaillard S, Lemasson S, et al: Effects of systematic prone positioning in hypoxemic acute respiratory failure: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292:2379–2387
380. 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
381. 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
382. 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
383. Checkley W: Extracorporeal membrane oxygenation as a first-line treatment strategy for ARDS: is the evidence sufficiently strong? *JAMA* 2011; 306:1703–1704
384. Ferguson ND, Cook DJ, Guyatt GH, et al; OSCILLATE Trial Investigators; Canadian Critical Care Trials Group: High-frequency oscillation in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2013; 368:795–805
385. Young D, Lamb SE, Shah S, et al; OSCAR Study Group: High-frequency oscillation for acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2013; 368:806–813
386. 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
387. 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
388. Ferrer M, Esquinas A, Leon M, et al: Noninvasive ventilation in severe hypoxemic respiratory failure: a randomized clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168:1438–1444
389. Frat JP, Thille AW, Mercat A, et al; FLORALI Study Group; REVA Network: High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *N Engl J Med* 2015; 372:2185–2196
390. 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
391. 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
392. 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
393. 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
394. 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
395. Alhazzani W, Alshahrani M, Jaeschke R, et al: Neuromuscular blocking agents in acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care* 2013; 17:R43
396. 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

397. 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
398. 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
399. 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
400. Johnson KL, Cheung RB, Johnson SB, et al: Therapeutic paralysis of critically ill trauma patients: perceptions of patients and their family members. *Am J Crit Care* 1999; 8:490–498
401. Ballard N, Robley L, Barrett D, et al: Patients' recollections of therapeutic paralysis in the intensive care unit. *Am J Crit Care* 2006; 15:86–94; quiz 95
402. Murray MJ, DeBlock H, Erstad B, et al: Clinical Practice Guidelines for Sustained Neuromuscular Blockade in the Adult Critically Ill Patient. *Crit Care Med* 2016; 44:2079–2103
403. 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
404. 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
405. 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
406. 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
407. Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR, et al: Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med*. 2006;354(24):2564–2575
408. 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
409. 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
410. 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(5):561–568
411. 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(5):561–568
412. Singh B, Tiwari AK, Singh K, et al:  $\beta$ 2 agonist for the treatment of acute lung injury: a systematic review and meta-analysis. *Respir Care* 2014; 59:288–296
413. Connors AF Jr, Speroff T, Dawson NV, et al: The effectiveness of right heart catheterization in the initial care of critically ill patients. SUPPORT Investigators. *JAMA* 1996; 276:889–897
414. 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
415. Osman D, Ridel 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
416. 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
417. 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(21):2213–2224
418. 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
419. Rhodes A, Cusack RJ, Newman PJ, Grounds RM, Bennett ED: A randomised, controlled trial of the pulmonary artery catheter in critically ill patients. *Intensive Care Med*. 2002;28(3):256–264
420. 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
421. 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
422. Petrucci N, De Feo C: Lung protective ventilation strategy for the acute respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013(2):CD003844
423. Futier E, Constantin JM, Paugam-Burtz C, et al; IMPROVE Study Group: A trial of intraoperative low-tidal-volume ventilation in abdominal surgery. *N Engl J Med* 2013; 369:428–437
424. Pinheiro de Oliveira R, Hetzel MP, dos Anjos Silva M, Dallegre D, Friedman G: Mechanical ventilation with high tidal volume induces inflammation in patients without lung disease. *Crit Care*. 2010;14(2):R39
425. 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
426. 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
427. Ouellette DR, Patel S, Girard TD, et al: Liberation from mechanical ventilation: an official American College of Chest Physicians/American Thoracic Society clinical practice guideline: inspiratory pressure augmentation during spontaneous breathing trials, protocols minimizing sedation,

- and non-invasive ventilation immediately after extubation. *Chest*. 2016 [Epub ahead of print]
428. Blackwood B, Burns KE, Cardwell CR, O'Halloran P: Protocolized versus non-protocolized weaning for reducing the duration of mechanical ventilation in critically ill adult patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014(11):CD006904
  429. Ely EW, Baker AM, Dunagan DP, et al: Effect on the duration of mechanical ventilation of identifying patients capable of breathing spontaneously. *N Engl J Med* 1996; 335:1864–1869
  430. 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
  431. 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
  432. Sevransky JE, Checkley W, Herrera P, et al; United States Critical Illness and Injury Trials Group-Critical Illness Outcomes Study Investigators: Protocols and Hospital Mortality in Critically Ill Patients: The United States Critical Illness and Injury Trials Group Critical Illness Outcomes Study. *Crit Care Med* 2015; 43:2076–2084
  433. 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
  434. Shehabi Y, Bellomo R, Reade MC, et al; Sedation Practice in Intensive Care Evaluation (SPICE) Study Investigators; ANZICS Clinical Trials Group: Early intensive care sedation predicts long-term mortality in ventilated critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186:724–731
  435. 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
  436. Bucknall TK, Manias E, Presneill JJ: A randomized trial of protocol-directed sedation management for mechanical ventilation in an Australian intensive care unit. *Crit Care Med* 2008; 36:1444–1450
  437. 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
  438. Carson SS, Kress JP, Rodgers JE, et al: A randomized trial of intermittent lorazepam versus propofol with daily interruption in mechanically ventilated patients. *Crit Care Med* 2006; 34:1326–1332
  439. 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
  440. Jansen JP, Naci H: Is network meta-analysis as valid as standard pairwise meta-analysis? It all depends on the distribution of effect modifiers. *BMC Med* 2013; 11:159
  441. 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
  442. Lonardo NW, Mone MC, Nirula R, et al: Propofol is associated with favorable outcomes compared with benzodiazepines in ventilated intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189:1383–1394
  443. Fraser GL, Devlin JW, Worby CP, et al: Benzodiazepine versus nonbenzodiazepine-based sedation for mechanically ventilated, critically ill adults: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Crit Care Med* 2013; 41:S30–S38
  444. Reade MC, Eastwood GM, Bellomo R, et al; DAHLIA Investigators; Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group: Effect of Dexmedetomidine Added to Standard Care on Ventilator-Free Time in Patients With Agitated Delirium: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016; 315:1460–1468
  445. Barr J, Fraser GL, Puntillo K, et al; American College of Critical Care Medicine: Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2013; 41:263–306
  446. 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
  447. 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
  448. 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
  449. 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
  450. De La Rosa Gdel C, Donado JH, Restrepo AH, et al: Strict glycaemic control in patients hospitalised in a mixed medical and surgical intensive care unit: a randomised clinical trial. *Crit Care*. 2008;12(5):R120
  451. Finfer S, Blair D, Bellomo R, et al: Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2009;360(13):1283–1297
  452. Annane D, Cariou A, Maxime V, et al: Corticosteroid treatment and intensive insulin therapy for septic shock in adults: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010;303(4):341–348
  453. Kalfon P, Giraudeau B, Ichai C, et al; CGAO-REA Study Group: Tight computerized versus conventional glucose control in the ICU: a randomized controlled trial. *Intensive Care Med* 2014; 40:171–181
  454. 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
  455. Zhang RH, W; Li, T et al: Evaluation of optimal goal of glucose control in critically ill patients. *Chinese J Clin Nutr*. 2008;16:204–208
  456. 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

457. 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
458. Kansagara D, Fu R, Freeman M, et al: Intensive insulin therapy in hospitalized patients: a systematic review. *Ann Intern Med* 2011; 154:268–282
459. Marik PE, Preiser JC: Toward understanding tight glycemic control in the ICU: a systematic review and meta-analysis. *Chest* 2010; 137:544–551
460. 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
461. Ling Y, Li X, Gao X: Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Intern Med* 2012; 23:564–574
462. Song F, Zhong LJ, Han L, et al: Intensive insulin therapy for septic patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Biomed Res Int* 2014; 2014:698265
463. American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes—2014. *Diabetes Care*. 2014;37 Suppl 1:S14–S80
464. Marvin MR, Inzucchi SE, Besterman BJ: Computerization of the Yale insulin infusion protocol and potential insights into causes of hypoglycemia with intravenous insulin. *Diabetes Technol Ther* 2013; 15:246–252
465. Qaseem A, Chou R, Humphrey LL, et al: Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians: Inpatient glycemic control: best practice advice from the Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. *Am J Med Qual* 2014; 29:95–98
466. Siegelar SE, Hermanides J, Oudemans-van Straaten HM, et al: Mean glucose during ICU admission is related to mortality by a U-shaped curve in surgical and medical patients: a retrospective cohort study. *Crit Care* 2010; 14:R224
467. Badawi O, Waite MD, Fuhrman SA, et al: Association between intensive care unit-acquired dysglycemia and in-hospital mortality. *Crit Care Med* 2012; 40:3180–3188
468. Finfer S, Liu B, Chittock DR, et al: Hypoglycemia and risk of death in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2012;367(12):1108–1118
469. Kalfon P, Le Manach Y, Ichai C, et al; CGAO-REA Study Group: Severe and multiple hypoglycemic episodes are associated with increased risk of death in ICU patients. *Crit Care* 2015; 19:153
470. Krinsley JS: Glycemic variability: a strong independent predictor of mortality in critically ill patients. *Crit Care Med* 2008; 36:3008–3013
471. Todi S, Bhattacharya M: Glycemic variability and outcome in critically ill. *Indian J Crit Care Med* 2014; 18:285–290
472. Kauffmann RM, Hayes RM, Jenkins JM, et al: Provision of balanced nutrition protects against hypoglycemia in the critically ill surgical patient. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2011; 35:686–694
473. 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
474. Krinsley JS: Glycemic variability and mortality in critically ill patients: the impact of diabetes. *J Diabetes Sci Technol* 2009; 3:1292–1301
475. Krinsley JS, Preiser JC: Time in blood glucose range 70 to 140 mg/dl >80% is strongly associated with increased survival in non-diabetic critically ill adults. *Crit Care* 2015; 19:179
476. Egi M, Bellomo R, Stachowski E, et al: The interaction of chronic and acute glycemia with mortality in critically ill patients with diabetes. *Crit Care Med* 2011; 39:105–111
477. Sandler V, Misiasz MR, Jones J, et al: Reducing the risk of hypoglycemia associated with intravenous insulin: experience with a computerized insulin infusion program in 4 adult intensive care units. *J Diabetes Sci Technol* 2014; 8:923–929
478. Pereira AJ, Corrêa TD, de Almeida FP, et al: Inaccuracy of Venous Point-of-Care Glucose Measurements in Critically Ill Patients: A Cross-Sectional Study. *PLoS One* 2015; 10:e0129568
479. 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
480. Inoue S, Egi M, Kotani J, et al: Accuracy of blood-glucose measurements using glucose meters and arterial blood gas analyzers in critically ill adult patients: systematic review. *Crit Care* 2013; 17:R48
481. 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
482. 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
483. Rice MJ, Coursin DB: Glucose Meters: Here Today, Gone Tomorrow? *Crit Care Med* 2016; 44:e97–100
484. Klonoff DC, Draznin B, Drincic A, et al: PRIDE Statement on the Need for a Moratorium on the CMS Plan to Cite Hospitals for Performing Point-of-Care Capillary Blood Glucose Monitoring on Critically Ill Patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100:3607–3612
485. Wilson M, Weinreb J, Hoo GW: Intensive insulin therapy in critical care: a review of 12 protocols. *Diabetes Care* 2007; 30:1005–1011
486. 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
487. 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
488. Bartlett RH, Mault JR, Dechert RE, et al: Continuous arteriovenous hemofiltration: improved survival in surgical acute renal failure? *Surgery* 1986; 100:400–408
489. 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

490. 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
491. Kierdorf H. Continuous versus intermittent treatment: clinical results in acute renal failure. In: Sieberth HG, Mann H, Stummvoll HK, eds. *Continuous Hemofiltration*. Basel: Karger; 1991:1–12
492. 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
493. Guérin C, Girard R, Sellu 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
494. 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
495. Kellum JA, Angus DC, Johnson JP, et al: Continuous versus intermittent renal replacement therapy: a meta-analysis. *Intensive Care Med* 2002; 28:29–37
496. 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
497. 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
498. Gasparović V, Filipović-Grcić 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
499. 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
500. 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
501. 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
502. 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
503. 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
504. 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
505. 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
506. Bellomo R, Cass A, Cole L, et al: Intensity of continuous renal-replacement therapy in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2009;361(17):1627–1638
507. Palevsky PM, Zhang JH, O'Connor TZ, et al: Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury. *N Engl J Med*. 2008;359(1):7–20
508. Gaudry S, Hajage D, Schortgen F, et al; AKIKI Study Group: Initiation Strategies for Renal-Replacement Therapy in the Intensive Care Unit. *N Engl J Med* 2016; 375:122–133
509. Zarbock A, Kellum JA, Schmidt C, et al: Effect of Early vs Delayed Initiation of Renal Replacement Therapy on Mortality in Critically Ill Patients With Acute Kidney Injury: The ELAIN Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016; 315:2190–2199
510. Cooper DJ, Walley 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
511. 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
512. Cook D, Crowther M, Meade M, et al: Deep venous thrombosis in medical-surgical critically ill patients: prevalence, incidence, and risk factors. *Crit Care Med* 2005; 33:1565–1571
513. Kahn SR, Lim W, Dunn AS, et al: Prevention of VTE in nonsurgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e195S–e226S
514. Alhazzani W, Lim W, Jaeschke RZ, et al: Heparin thromboprophylaxis in medical-surgical critically ill patients: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Crit Care Med* 2013; 41:2088–2098
515. Levi M, Levy M, Williams MD, et al; Xigris and Prophylactic Heparin Evaluation in Severe Sepsis (XPRESS) Study Group: Prophylactic heparin in patients with severe sepsis treated with drotrecogin alfa (activated). *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176:483–490
516. Beitland S, Sandven I, Kjærvik LK, et al: Thromboprophylaxis with low molecular weight heparin versus unfractionated heparin in intensive care patients: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Intensive Care Med* 2015; 41:1209–1219
517. Phung OJ, Kahn SR, Cook DJ, et al: Dosing frequency of unfractionated heparin thromboprophylaxis: a meta-analysis. *Chest* 2011; 140:374–381
518. Mahan CE, Pini M, Spyropoulos AC: Venous thromboembolism prophylaxis with unfractionated heparin in the hospitalized

- medical patient: the case for thrice daily over twice daily dosing. *Intern Emerg Med* 2010; 5:299–306
519. Junqueira DR, Perini E, Penholati RR, Carvalho MG: Unfractionated heparin versus low molecular weight heparin for avoiding heparin-induced thrombocytopenia in postoperative patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012(9):CD007557
520. Cook D, Meade M, Guyatt G, et al: Dalteparin versus unfractionated heparin in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2011;364(14):1305–1314
521. Fowler RA, Mittmann N, Geerts W, et al; Canadian Critical Care Trials Group; Australia and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group: Cost-effectiveness of dalteparin vs unfractionated heparin for the prevention of venous thromboembolism in critically ill patients. *JAMA* 2014; 312:2135–2145
522. 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
523. Arabi YM, Alsolamy S, Al-Dawood A, et al: Thromboprophylaxis using combined intermittent pneumatic compression and pharmacologic prophylaxis versus pharmacologic prophylaxis alone in critically ill patients: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2016; 17:390
524. Kakkos SK, Caprini JA, Geroulakos G, Nicolaidis AN, Stansby GP, Reddy DJ: Combined intermittent pneumatic leg compression and pharmacological prophylaxis for prevention of venous thromboembolism in high-risk patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(4):CD005258
525. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, et al: Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e278S–e325S
526. Gould MK, Garcia DA, Wren SM, et al: Prevention of VTE in nonorthopedic surgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e227S–e277S
527. Pavon JM, Adam SS, Razouki ZA, et al: Effectiveness of Intermittent Pneumatic Compression Devices for Venous Thromboembolism Prophylaxis in High-Risk Surgical Patients: A Systematic Review. *J Arthroplasty* 2016; 31:524–532
528. Sachdeva A, Dalton M, Amaragiri SV, Lees T: Graduated compression stockings for prevention of deep vein thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014(12):CD001484
529. Arabi YM, Khedr M, Dara SI, et al: Use of intermittent pneumatic compression and not graduated compression stockings is associated with lower incident VTE in critically ill patients: a multiple propensity scores adjusted analysis. *Chest* 2013; 144:152–159
530. Cook DJ, Griffith LE, Walter SD, et al; Canadian Critical Care Trials Group: The attributable mortality and length of intensive care unit stay of clinically important gastrointestinal bleeding in critically ill patients. *Crit Care* 2001; 5:368–375
531. Bardou M, Quenot JP, Barkun A: Stress-related mucosal disease in the critically ill patient. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; 12:98–107
532. 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
533. Krag M, Perner A, Wetterslev J, et al; SUP-ICU co-authors: Prevalence and outcome of gastrointestinal bleeding and use of acid suppressants in acutely ill adult intensive care patients. *Intensive Care Med* 2015; 41:833–845
534. Andersson B, Nilsson J, Brandt J, et al: Gastrointestinal complications after cardiac surgery. *Br J Surg* 2005; 92:326–333
535. Bruno JJ, Canada TW, Wakefield CD, et al: Stress-related mucosal bleeding in critically ill oncology patients. *J Oncol Pharm Pract* 2009; 15:9–16
536. D’Ancona G, Baillot R, Poirier B, et al: Determinants of gastrointestinal complications in cardiac surgery. *Tex Heart Inst J* 2003; 30:280–285
537. Faisy C, Guerot E, Diehl JL, et al: Clinically significant gastrointestinal bleeding in critically ill patients with and without stress-ulcer prophylaxis. *Intensive Care Med* 2003; 29:1306–1313
538. Krag M, Perner A, Wetterslev J, et al: Stress ulcer prophylaxis versus placebo or no prophylaxis in critically ill patients. A systematic review of randomised clinical trials with meta-analysis and trial sequential analysis. *Intensive Care Med* 2014; 40:11–22
539. Sasabuchi Y, Matsui H, Lefor AK, et al: Risks and Benefits of Stress Ulcer Prophylaxis for Patients With Severe Sepsis. *Crit Care Med* 2016; 44:e464–e469
540. Eastwood GM, Litton E, Bellomo R, et al: Opinions and practice of stress ulcer prophylaxis in Australian and New Zealand intensive care units. *Crit Care Resusc* 2014; 16:170–174
541. Krag M, Perner A, Wetterslev J, et al; SUP-ICU Collaborators: Stress ulcer prophylaxis in the intensive care unit: an international survey of 97 units in 11 countries. *Acta Anaesthesiol Scand* 2015; 59:576–585
542. Preslaski CR, Mueller SW, Kiser TH, et al: A survey of prescriber perceptions about the prevention of stress-related mucosal bleeding in the intensive care unit. *J Clin Pharm Ther* 2014; 39:658–662
543. Shears M, Alhazzani W, Marshall JC, et al: Stress ulcer prophylaxis in critical illness: a Canadian survey. *Can J Anaesth* 2016; 63:718–724
544. Alshamsi F, Belley-Cote E, Cook D, et al: Efficacy and safety of proton pump inhibitors for stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Crit Care* 2016; 20:120
545. Alhazzani W, Alenezi F, Jaeschke RZ, et al: Proton pump inhibitors versus histamine 2 receptor antagonists for stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2013; 41:693–705
546. Barkun AN, Bardou M, Pham CQ, Martel M: Proton pump inhibitors vs. histamine 2 receptor antagonists for stress-related mucosal bleeding prophylaxis in critically ill patients: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(4):507–520; quiz 21



547. Barkun AN, Adam V, Martel M, et al: Cost-effectiveness analysis: stress ulcer bleeding prophylaxis with proton pump inhibitors, H2 receptor antagonists. *Value Health* 2013; 16:14–22
548. MacLaren R, Campbell J: Cost-effectiveness of histamine receptor-2 antagonist versus proton pump inhibitor for stress ulcer prophylaxis in critically ill patients\*. *Crit Care Med* 2014; 42:809–815
549. Villet S, Chioloro RL, Bollmann MD, et al: Negative impact of hypocaloric feeding and energy balance on clinical outcome in ICU patients. *Clin Nutr* 2005; 24:502–509
550. Adams S, Dellinger EP, Wertz MJ, et al: Enteral versus parenteral nutritional support following laparotomy for trauma: a randomized prospective trial. *J Trauma* 1986; 26:882–891
551. Borzotta AP, Pennings J, Papasadero B, et al: Enteral versus parenteral nutrition after severe closed head injury. *J Trauma* 1994; 37:459–468
552. Dunham CM, Frankenfield D, Belzberg H, et al: Gut failure—predictor of or contributor to mortality in mechanically ventilated blunt trauma patients? *J Trauma* 1994; 37:30–34
553. Harvey SE, Parrott F, Harrison DA, et al; CALORIES Trial Investigators: Trial of the route of early nutritional support in critically ill adults. *N Engl J Med* 2014; 371:1673–1684
554. Justo Meirelles CM, de Aguilar-Nascimento JE: Enteral or parenteral nutrition in traumatic brain injury: a prospective randomised trial. *Nutr Hosp* 2011; 26:1120–1124
555. Kalfarentzos F, Kehagias J, Mead N, et al: Enteral nutrition is superior to parenteral nutrition in severe acute pancreatitis: results of a randomized prospective trial. *Br J Surg* 1997; 84:1665–1669
556. Moore FA, Moore EE, Jones TN, McCroskey BL, Peterson VM: TEN versus TPN following major abdominal trauma—reduced septic morbidity. *J Trauma*. 1989;29(7):916–922; discussion 22–23
557. Peterson VM, Moore EE, Jones TN, et al: Total enteral nutrition versus total parenteral nutrition after major torso injury: attenuation of hepatic protein reprioritization. *Surgery* 1988; 104:199–207
558. Sun JK, Mu XW, Li WQ, et al: Effects of early enteral nutrition on immune function of severe acute pancreatitis patients. *World J Gastroenterol* 2013; 19:917–922
559. Wang G, Wen J, Xu L, et al: Effect of enteral nutrition and ecoinmunonutrition on bacterial translocation and cytokine production in patients with severe acute pancreatitis. *J Surg Res* 2013; 183:592–597
560. Harvey SE, Parrott F, Harrison DA, et al: A multicentre, randomised controlled trial comparing the clinical effectiveness and cost-effectiveness of early nutritional support via the parenteral versus the enteral route in critically ill patients (CALORIES). *Health Technol Assess* 2016; 20:1–144
561. Kudsk KA: Current aspects of mucosal immunology and its influence by nutrition. *Am J Surg* 2002; 183:390–398
562. McClave SA, Heyland DK: The physiologic response and associated clinical benefits from provision of early enteral nutrition. *Nutr Clin Pract* 2009; 24:305–315
563. 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
564. Doig GS, Simpson F, Sweetman EA, et al; Early PN Investigators of the ANZICS Clinical Trials Group: Early parenteral nutrition in critically ill patients with short-term relative contraindications to early enteral nutrition: a randomized controlled trial. *JAMA* 2013; 309:2130–2138
565. Rapp RP, Donaldson ES, Bivins BA: Parenteral nutrition in a patient with familial Type IV hypertriglyceridemia: a dilemma. *Drug Intell Clin Pharm* 1983; 17:458–460
566. Young B, Ott L, Haack D, et al: Effect of total parenteral nutrition upon intracranial pressure in severe head injury. *J Neurosurg* 1987; 67:76–80
567. Sadique Z, Grieve R, Harrison D, et al: Cost-Effectiveness Of Early Parenteral Versus Enteral Nutrition In Critically Ill Patients. *Value Health* 2015; 18:A532
568. Chiarelli A, Enzi G, Casadei A, et al: Very early nutrition supplementation in burned patients. *Am J Clin Nutr* 1990; 51:1035–1039
569. Dvorak MF, Noonan VK, Bélanger L, et al: Early versus late enteral feeding in patients with acute cervical spinal cord injury: a pilot study. *Spine (Phila Pa 1976)* 2004; 29:E175–E180
570. 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
571. Graham TW, Zadrozny DB, Harrington T: The benefits of early jejunal hyperalimentation in the head-injured patient. *Neurosurgery* 1989; 25:729–735
572. Hasse JM, Blue LS, Liepa GU, et al: Early enteral nutrition support in patients undergoing liver transplantation. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1995; 19:437–443
573. 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
574. Moore EE, Jones TN: Benefits of immediate jejunostomy feeding after major abdominal trauma—a prospective, randomized study. *J Trauma* 1986; 26:874–881
575. 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
576. Peng YZ, Yuan ZQ, Xiao GX: Effects of early enteral feeding on the prevention of enterogenic infection in severely burned patients. *Burns* 2001; 27:145–149
577. 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
578. Chuntrasakul C, Chinswangwatanakul V, Chockvivanavanit S, Siltharm S, Pongprasobchai T, Bunnak A: Early nutritional support in severe traumatic patients. *J Med Assoc Thai*. 1996;79(1):21–26
579. Chourdakis M, Kraus MM, Tzellos T, et al: Effect of early compared with delayed enteral nutrition on endocrine function in patients with traumatic brain injury: an open-labeled randomized trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2012; 36:108–116

580. Doig GS, Heighes PT, Simpson F, et al: Early enteral nutrition reduces mortality in trauma patients requiring intensive care: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Injury* 2011; 42:50–56
581. 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
582. Malhotra A, Mathur AK, Gupta S: Early enteral nutrition after surgical treatment of gut perforations: a prospective randomised study. *J Postgrad Med* 2004; 50:102–106
583. Pupelis G, Austrums E, Jansone A, et al: Randomised trial of safety and efficacy of postoperative enteral feeding in patients with severe pancreatitis: preliminary report. *Eur J Surg* 2000; 166:383–387
584. Arabi YM, Aldawood AS, Haddad SH, et al; PermiT Trial Group: Permissive Underfeeding or Standard Enteral Feeding in Critically Ill Adults. *N Engl J Med* 2015; 372:2398–2408
585. Marik PE, Hooper MH: Normocaloric versus hypocaloric feeding on the outcomes of ICU patients: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2016; 42:316–323
586. 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
587. Charles EJ, Petroze RT, Metzger R, et al: Hypocaloric compared with eucaloric nutritional support and its effect on infection rates in a surgical intensive care unit: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2014; 100:1337–1343
588. Ibrahim EH, Mehringer 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
589. National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network, Rice TW, Wheeler AP, et al: Initial trophic vs full enteral feeding in patients with acute lung injury: the EDEN randomized trial. *JAMA*. 2012;307(8):795–803
590. Petros S, Horbach M, Seidel F, et al: Hypocaloric vs Normocaloric Nutrition in Critically Ill Patients: A Prospective Randomized Pilot Trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2016; 40:242–249
591. 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
592. Needham DM, Dinglas VD, Bienvenu OJ, et al; NIH NHLBI ARDS Network: One year outcomes in patients with acute lung injury randomised to initial trophic or full enteral feeding: prospective follow-up of EDEN randomised trial. *BMJ* 2013; 346:f1532
593. Garcia de Acilu M, Leal S, Caralt B, Roca O, Sabater J, Masclans JR: The role of omega-3 polyunsaturated fatty acids in the treatment of patients with acute respiratory distress syndrome: a clinical review. *Biomed Res Int*. 2015;2015:653750
594. Manzanares W, Dhaliwal R, Jurewitsch B, et al: Parenteral fish oil lipid emulsions in the critically ill: a systematic review and meta-analysis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2014; 38:20–28
595. Zhu D, Zhang Y, Li S, et al: Enteral omega-3 fatty acid supplementation in adult patients with acute respiratory distress syndrome: a systematic review of randomized controlled trials with meta-analysis and trial sequential analysis. *Intensive Care Med* 2014; 40:504–512
596. 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, gammalinolenic acid, and antioxidant supplementation in acute lung injury. *JAMA* 2011; 306:1574–1581
597. McClave SA, DeMeo MT, DeLegge MH, et al: North American Summit on Aspiration in the Critically Ill Patient: consensus statement. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2002; 26:S80–S85
598. McClave SA, Lukan JK, Stefater JA, et al: Poor validity of residual volumes as a marker for risk of aspiration in critically ill patients. *Crit Care Med* 2005; 33:324–330
599. Metheny NA, Schallom L, Oliver DA, Clouse RE: Gastric residual volume and aspiration in critically ill patients receiving gastric feedings. *Am J Crit Care*. 2008;17(6):512–519; quiz 20
600. Montejo JC, Miñambres E, Bordejé L, et al: Gastric residual volume during enteral nutrition in ICU patients: the REGANE study. *Intensive Care Med* 2010; 36:1386–1393
601. Poulard F, Dimet J, Martin-Lefevre L, et al: Impact of not measuring residual gastric volume in mechanically ventilated patients receiving early enteral feeding: a prospective before-after study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2010; 34:125–130
602. Reignier J, Mercier E, Le Gouge A, et al; Clinical Research in Intensive Care and Sepsis (CRICS) Group: Effect of not monitoring residual gastric volume on risk of ventilator-associated pneumonia in adults receiving mechanical ventilation and early enteral feeding: a randomized controlled trial. *JAMA* 2013; 309:249–256
603. Elke G, Felbinger TW, Heyland DK: Gastric residual volume in critically ill patients: a dead marker or still alive? *Nutr Clin Pract* 2015; 30:59–71
604. van Noord C, Dieleman JP, van Herpen G, et al: Domperidone and ventricular arrhythmia or sudden cardiac death: a population-based casecontrol study in the Netherlands. *Drug Saf* 2010; 33:1003–1014
605. Ray WA, Murray KT, Meredith S, et al: Oral erythromycin and the risk of sudden death from cardiac causes. *N Engl J Med* 2004; 351:1089–1096
606. Lewis K, Alqahtani Z, McIntyre L, et al: The efficacy and safety of prokinetic agents in critically ill patients receiving enteral nutrition: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Crit Care* 2016; 20:259
607. Freeman BD, Dixon DJ, Coopersmith CM, et al: Pharmacoepidemiology of QT-interval prolonging drug administration in critically ill patients. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2008; 17:971–981
608. Fruhwald S, Kainz J: Effect of ICU interventions on gastrointestinal motility. *Curr Opin Crit Care* 2010; 16:159–164
609. Mentec H, Dupont H, Bocchetti M, et al: Upper digestive intolerance during enteral nutrition in critically ill patients: frequency, risk factors, and complications. *Crit Care Med* 2001; 29:1955–1961

610. Dive A, Foret F, Jamart J, et al: Effect of dopamine on gastrointestinal motility during critical illness. *Intensive Care Med* 2000; 26:901–907
611. Dive A, Miesse C, Jamart J, et al: Duodenal motor response to continuous enteral feeding is impaired in mechanically ventilated critically ill patients. *Clin Nutr* 1994; 13:302–306
612. Zaloga GP, Marik P: Promotility agents in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2000; 28:2657–2659
613. Tiancha H, Jiyong J, Min Y: How to Promote Bedside Placement of the Postpyloric Feeding Tube: A Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2015; 39:521–530
614. Alhazzani W, Almasoud A, Jaeschke R, et al: Small bowel feeding and risk of pneumonia in adult critically ill patients: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Crit Care* 2013; 17:R127
615. Deane AM, Dhaliwal R, Day AG, Ridley EJ, Davies AR, Heyland DK: Comparisons between intragastric and small intestinal delivery of enteral nutrition in the critically ill: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2013;17(3):R125
616. Alhazzani W, Jacobi J, Sindi A, et al: The effect of selenium therapy on mortality in patients with sepsis syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care Med* 2013; 41:1555–1564
617. Valenta J, Brodska H, Drabek T, et al: High-dose selenium substitution in sepsis: a prospective randomized clinical trial. *Intensive Care Med* 2011; 37:808–815
618. Bloos F, Trips E, Nierhaus A, et al; for SepNet Critical Care Trials Group: Effect of Sodium Selenite Administration and Procalcitonin-Guided Therapy on Mortality in Patients With Severe Sepsis or Septic Shock: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med* 2016; 176:1266–1276
619. 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
620. Suchner U, Kuhn KS, Fürst P: The scientific basis of immunonutrition. *Proc Nutr Soc* 2000; 59:553–563
621. 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
622. 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
623. Galbán C, Montejo 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
624. Santora R, Kozar RA: Molecular mechanisms of pharmacconutrients. *J Surg Res* 2010; 161:288–294
625. 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
626. Marik PE, Zaloga GP: Early enteral nutrition in acutely ill patients: a systematic review. *Crit Care Med* 2001; 29:2264–2270
627. Avenell A: Glutamine in critical care: current evidence from systematic reviews. *Proc Nutr Soc* 2006; 65:236–241
628. 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
629. 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
630. 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
631. 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
632. 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
633. 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
634. Heyland D, Muscedere J, Wischmeyer PE, et al; Canadian Critical Care Trials Group: A randomized trial of glutamine and antioxidants in critically ill patients. *N Engl J Med* 2013; 368:1489–1497
635. Beale RJ, Sherry T, Lei K, et al: Early enteral supplementation with key pharmacconutrients 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
636. 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
637. Puskarich MA, Kline JA, Krabill V, et al: Preliminary safety and efficacy of L-carnitine infusion for the treatment of vasopressor-dependent septic shock: a randomized control trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2014; 38:736–743
638. White DB, Engelberg RA, Wenrich MD, et al: The language of prognostication in intensive care units. *Med Decis Making* 2010; 30:76–83
639. Chiarchiaro J, Buddadhumaruk P, Arnold RM, et al: Quality of communication in the ICU and surrogate's understanding of prognosis. *Crit Care Med* 2015; 43:542–548
640. Downar J, You JJ, Bagshaw SM, et al; Canadian Critical Care Trials Group: Nonbeneficial treatment Canada: definitions, causes, and potential solutions from the perspective of healthcare practitioners\*. *Crit Care Med* 2015; 43:270–281
641. Kon AA, Shepard EK, Sederstrom NO, et al: Defining Futile and Potentially Inappropriate Interventions: A Policy Statement

- From the Society of Critical Care Medicine Ethics Committee. *Crit Care Med* 2016; 44:1769–1774
642. Nelson JE, Curtis JR, Mulkerin C, et al; Improving Palliative Care in the ICU (IPAL-ICU) Project Advisory Board: Choosing and using screening criteria for palliative care consultation in the ICU: a report from the Improving Palliative Care in the ICU (IPAL-ICU) Advisory Board. *Crit Care Med* 2013; 41:2318–2327
643. 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
644. 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
645. Bosslet GT, Pope TM, Rubinfeld GD, et al; American Thoracic Society ad hoc Committee on Futile and Potentially Inappropriate Treatment; American Thoracic Society; American Association for Critical Care Nurses; American College of Chest Physicians; European Society for Intensive Care Medicine; Society of Critical Care: An Official ATS/AACN/ACCP/ESICM/SCCM Policy Statement: Responding to Requests for Potentially Inappropriate Treatments in Intensive Care Units. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 191:1318–1330
646. Kon AA, Davidson JE, Morrison W, et al; American College of Critical Care Medicine; American Thoracic Society: Shared Decision Making in ICUs: An American College of Critical Care Medicine and American Thoracic Society Policy Statement. *Crit Care Med* 2016; 44:188–201
647. Aslakson R, Cheng J, Vollenweider D, et al: Evidence-based palliative care in the intensive care unit: a systematic review of interventions. *J Palliat Med* 2014; 17:219–235
648. Schulz V, Novick RJ: The distinct role of palliative care in the surgical intensive care unit. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2013; 17:240–248
649. Khandelwal N, Kross EK, Engelberg RA, et al: Estimating the effect of palliative care interventions and advance care planning on ICU utilization: a systematic review. *Crit Care Med* 2015; 43:1102–1111
650. DeCato TW, Engelberg RA, Downey L, et al: Hospital variation and temporal trends in palliative and end-of-life care in the ICU. *Crit Care Med* 2013; 41:1405–1411
651. Sprung CL, Truog RD, Curtis JR, et al: Seeking worldwide professional consensus on the principles of end-of-life care for the critically ill. The Consensus for Worldwide End-of-Life Practice for Patients in Intensive Care Units (WELPICUS) study. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 190:855–866
652. Davidson JE: Family presence on rounds in neonatal, pediatric, and adult intensive care units. *Ann Am Thorac Soc* 2013; 10:152–156
653. Flanders SA, Strasen JH: Review of evidence about family presence during resuscitation. *Crit Care Nurs Clin North Am* 2014; 26:533–550
654. Oczkowski SJ, Mazzetti I, Cupido C, et al: The offering of family presence during resuscitation: a systematic review and meta-analysis. *J Intensive Care* 2015; 3:41
655. Oczkowski SJ, Mazzetti I, Cupido C, et al; Canadian Critical Care Society: Family presence during resuscitation: A Canadian Critical Care Society position paper. *Can Respir J* 2015; 22:201–205v

## APÉNDICE 1. Recomendaciones y declaraciones de mejores prácticas

### A. REANIMACIÓN INICIAL

1. La sepsis y el choque septicémico son emergencias médicas y recomendamos iniciar el tratamiento y la reanimación inmediatamente (BPS).
2. Recomendamos que, en la reanimación desde una hipoperfusión inducida por sepsis, se administren al menos 30 ml/kg de cristaloides intravenosos dentro de las primeras 3 horas (recomendación sólida, evidencia de baja calidad).
3. Recomendamos que, después de la reanimación inicial con líquidos, se administren más líquidos según la revaloración frecuente del estado hemodinámico (BPS).

Comentarios: La revaloración debería incluir una exploración clínica completa y la evaluación de las variables fisiológicas disponibles (frecuencia cardíaca, presión arterial, saturación de oxígeno arterial, frecuencia respiratoria, temperatura, diuresis y otras variables según estén disponibles) así como otro seguimiento no invasivo o invasivo, según esté disponible.

4. Recomendamos otras valoraciones hemodinámicas (como la evaluación de la función cardíaca) para determinar el tipo de choque si la exploración clínica no lleva a un diagnóstico claro (BPS).
5. Sugerimos la utilización de variables dinámicas en lugar de estáticas para predecir la respuesta a la administración de líquidos, cuando estén disponibles (recomendación débil, evidencia de baja calidad).
6. Recomendamos una presión arterial media objetivo inicial de 65 mm Hg en pacientes con choque septicémico que requieran vasopresores (recomendación sólida, evidencia de calidad moderada).
7. Sugerimos realizar la reanimación de manera de normalizar el lactato en pacientes con niveles elevados de lactato como un marcador de hipoperfusión tisular (recomendación débil, evidencia de baja calidad).

### B. DETECCIÓN SISTÉMICA DE SEPSIS Y MEJORA DEL DESEMPEÑO

1. Recomendamos que los hospitales y sistemas hospitalarios cuenten con un programa de mejora del desempeño para la sepsis, que incluya la detección sistémica de la sepsis en pacientes en estado crítico, de alto riesgo (BPS)

### C. DIAGNÓSTICO

1. Recomendamos la obtención de cultivos microbiológicos de rutina adecuados (incluso de sangre) antes de comenzar el tratamiento antibiótico en pacientes con sospecha de sepsis o choque septicémico si esto no demorara sustancialmente el inicio de los antibióticos (BPS).

**Comentarios: Los cultivos microbiológicos de rutina adecuados siempre incluyen al menos dos conjuntos de cultivos de sangre (para aerobios y anaerobios).**

### D. TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO

1. Recomendamos iniciar el tratamiento intravenoso con antibióticos tan pronto como sea posible después de la confirmación de la sepsis y el choque septicémico y en el plazo máximo de una hora (recomendación sólida, evidencia de calidad moderada).
2. Recomendamos un tratamiento empírico de amplio espectro con uno o más antibióticos para los pacientes que se presentan con sepsis o choque septicémico a fin de cubrir todos los patógenos probables (incluso la cobertura bacteriana, y potencialmente fúngica o viral) (recomendación sólida, evidencia de calidad moderada).
3. Recomendamos reducir el tratamiento antibiótico empírico una vez que se identifique el patógeno y las sensibilidades y/o se observe la mejoría clínica adecuada (BPS).
4. Desalentamos la profilaxis antibiótica sistémica prolongada en pacientes con estados inflamatorios graves de origen no infeccioso (p. ej., pancreatitis grave, quemaduras) (BPS).
5. Recomendamos optimizar las estrategias de administración de dosis de antibióticos sobre la base de los principios de farmacocinética/farmacodinámica y las propiedades específicas del fármaco en pacientes con sepsis y choque septicémico (BPS).
6. Sugerimos una politerapia empírica (con al menos dos antibióticos de diferentes clases antibióticas) dirigida a los patógenos bacterianos más probables para el tratamiento inicial del choque septicémico (recomendación débil, evidencia de baja calidad).

Comentarios: Los lectores deben revisar la tabla 6 para conocer las definiciones de tratamiento empírico, dirigido/definitivo, de amplio espectro, politerapia y con múltiples fármacos antes de leer esta sección.

7. No recomendamos el uso habitual de politerapia para el tratamiento prolongado de la mayoría de las demás infecciones graves, incluso bacteriemia y sepsis sin choque septicémico (recomendación débil, evidencia de baja calidad).

Comentarios: Esto no impide el uso de tratamiento con múltiples fármacos para ampliar la actividad antibiótica.

8. No recomendamos el uso de politerapia para el tratamiento habitual de neutropenia/bacteriemia (recomendación sólida, evidencia de calidad moderada).

**Comentarios: Esto no impide el uso de tratamiento con múltiples fármacos para ampliar la actividad antibiótica.**

## APÉNDICE 1. Recomendaciones y declaraciones de mejores prácticas

9. Si inicialmente se utiliza politerapia para el choque septicémico, recomendamos la reducción gradual de la dosis con la interrupción de la politerapia dentro de los primeros días en respuesta a la mejoría clínica o la evidencia de la resolución de la infección. Esto se aplica tanto para la politerapia dirigida (para las infecciones con cultivos positivos) como para el tratamiento empírico (para las infecciones con cultivos negativos) (BPS).
10. Sugerimos que una duración de 7 a 10 días para el tratamiento antibiótico es adecuada para la mayoría de las infecciones graves asociadas con sepsis y choque septicémico (recomendación débil, evidencia de baja calidad).
11. Sugerimos ciclos de tratamiento de mayor duración en pacientes que tienen una respuesta clínica lenta, focos de infección imposibles de drenar, bacteriemia con *Staphylococcus aureus*, algunas infecciones víricas o fúngicas o deficiencias inmunológicas, incluyendo neutropenia (recomendación débil, evidencia de baja calidad).
12. Sugerimos que los ciclos más breves son adecuados en algunos pacientes, especialmente en aquellos con una resolución clínica rápida después de un control eficaz del origen de la sepsis intraabdominal o urinaria y en aquellos con pielonefritis anatómicamente no complicada (recomendación débil, evidencia de baja calidad).
13. Recomendamos la evaluación diaria para la reducción gradual del tratamiento antibiótico en pacientes con sepsis y choque septicémico (BPS).
14. Sugerimos que la medición de los niveles de procalcitonina se puede utilizar para respaldar el acortamiento de la duración del tratamiento antibiótico en los pacientes con sepsis (recomendación débil, evidencia de baja calidad).
15. Sugerimos que los niveles de procalcitonina se pueden utilizar para respaldar la interrupción de los antibióticos empíricos en pacientes en quienes inicialmente se sospechó que tuvieran sepsis, pero que después tuvieron evidencias clínicas limitadas de infección (recomendación débil, evidencia de baja calidad).

### E. CONTROL DE FUENTE

1. Recomendamos que se identifique o excluya un diagnóstico anatómico específico de la fuente de las infecciones que requieran un control emergente de la fuente tan pronto como sea posible en pacientes con sepsis o choque septicémico, y que se implemente cualquier intervención para el control de fuente apenas sea médica y logísticamente posible una vez realizado el diagnóstico (BPS).
2. Recomendamos la extracción oportuna de los dispositivos de acceso vascular que puedan ser una fuente posible de sepsis o choque septicémico después de que se haya establecido otro acceso vascular (BPS).

### F. TRATAMIENTO CON LÍQUIDOS

1. Recomendamos la aplicación de una técnica de sobrecarga de líquidos en aquellos casos en los que se continúe la administración de líquidos siempre que los factores hemodinámicos sigan mejorando (BPS).
2. Recomendamos el uso de cristaloides como el líquido preferido para la rehidratación inicial y el posterior reemplazo del volumen intravascular en pacientes con sepsis y choque septicémico (recomendación sólida, evidencia de calidad moderada).
3. Sugerimos el uso de cristaloides o solución salina equilibrados para la rehidratación de los pacientes con sepsis o choque septicémico (recomendación débil, evidencia de baja calidad).
4. Sugerimos el uso de albúmina además de cristaloides para la reanimación inicial y el posterior reemplazo del volumen intravascular en pacientes con sepsis y choque septicémico cuando los pacientes requieran grandes cantidades de cristaloides (recomendación débil, evidencia de baja calidad).
5. Recomendamos no utilizar almidones hidroxietílicos para el reemplazo del volumen intravascular en pacientes con sepsis o choque septicémico (recomendación sólida, evidencia de elevada calidad).
6. Sugerimos el uso de cristaloides en lugar de gelatinas en la reanimación de pacientes con sepsis o choque septicémico (recomendación débil, evidencia de baja calidad).

### G. MEDICAMENTOS VASOACTIVOS

1. Recomendamos el uso de norepinefrina como el vasopresor de elección (recomendación sólida, evidencia de calidad moderada).
2. Sugerimos el agregado de vasopresina (hasta 0.3 U/min) (recomendación débil, evidencia de calidad moderada) o epinefrina (recomendación débil, evidencia de baja calidad) a la norepinefrina con la intención de elevar la presión arterial media hasta el valor deseado, o el agregado de vasopresina (hasta 0.03 U/min) (recomendación débil, evidencia de calidad moderada) para disminuir la dosis de norepinefrina.
3. Sugerimos el uso de dopamina como un agente vasopresor alternativo a la norepinefrina únicamente en pacientes altamente seleccionados (p. ej., pacientes con bajo riesgo de taquiarritmias y bradicardia absoluta o relativa) (recomendación débil, evidencia de baja calidad).
4. No recomendamos el uso de dosis bajas de dopamina para la protección renal (recomendación sólida, evidencia de alta calidad).
5. Sugerimos el uso de dobutamina en pacientes que muestren evidencia de hipoperfusión persistente a pesar de una sobrecarga de líquidos adecuada y el uso de agentes vasopresores (recomendación débil, evidencia de baja calidad).

**Comentarios: Si se inicia, la dosis de vasopresores debe ajustarse hasta un criterio de valoración que refleje la perfusión, y reducirse o interrumpirse ante el empeoramiento de la hipotensión o las arritmias.**

6. Sugerimos que se coloque un catéter arterial a todos los pacientes que requieran vasopresores tan pronto como sea posible si los recursos estuvieran disponibles (recomendación débil, evidencia de muy baja calidad).

## APÉNDICE 1. Recomendaciones y declaraciones de mejores prácticas

### H. CORTICOSTEROIDES

1. Sugerimos no utilizar hidrocortisona intravenosa para el tratamiento del choque septicémico si la rehidratación y un tratamiento vasopresor adecuados pueden restaurar la estabilidad hemodinámica. En el caso de que esto no pueda lograrse, sugerimos el uso de hidrocortisona intravenosa en una dosis de 200 mg por día (recomendación débil, evidencia de baja calidad).

### I. HEMODERIVADOS

1. Recomendamos la administración de una transfusión de eritrocitos solo cuando la concentración de hemoglobina disminuya a  $< 7.0$  g/dl en adultos, en ausencia de circunstancias atenuantes, como isquemia miocárdica, hipoxemia grave o hemorragia aguda (recomendación sólida, evidencia de calidad elevada).
2. No recomendamos el uso de eritropoyetina para el tratamiento de la anemia asociada a la sepsis (recomendación sólida, evidencia de calidad moderada).
3. Sugerimos no utilizar plasma fresco congelado para corregir las anomalías de coagulación en ausencia de hemorragia o procedimientos invasivos planificados (recomendación débil, evidencia de muy baja calidad).
4. Sugerimos una transfusión profiláctica de plaquetas cuando los recuentos sean  $< 10\,000/\text{mm}^3$  ( $10 \times 10^9/\text{l}$ ) en ausencia de una hemorragia manifiesta y cuando los recuentos sean  $< 20\,000/\text{mm}^3$  ( $20 \times 10^9/\text{l}$ ) si el paciente tiene un riesgo importante de hemorragia. Los recuentos de plaquetas más elevados ( $\geq 50\,000/\text{mm}^3$  [ $50 \times 10^9/\text{l}$ ]) se recomiendan para la hemorragia activa, una cirugía o procedimientos invasivos (recomendación débil, evidencia de muy baja calidad).

### J. INMUNOGLOBULINAS

1. Sugerimos no utilizar inmunoglobulinas intravenosas en pacientes con sepsis o choque septicémico (recomendación débil, evidencia de baja calidad).

### K. PURIFICACIÓN DE LA SANGRE

1. No hacemos ninguna recomendación respecto del uso de técnicas de purificación de la sangre.

### L. ANTICOAGULANTES

1. No recomendamos el uso de antitrombina para el tratamiento de la sepsis y el choque septicémico (recomendación sólida, evidencia de calidad moderada).
2. No hacemos recomendaciones respecto del uso de trombomodulina o heparina para el tratamiento de la sepsis y el choque septicémico.

### M. VENTILACIÓN MECÁNICA

1. Recomendamos el uso de un objetivo de volumen corriente de 6 ml/kg del peso corporal previsto en comparación con 12 ml/kg en pacientes adultos con síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS) inducido por la sepsis (recomendación sólida, evidencia de calidad elevada).
2. Recomendamos que el objetivo del límite superior para las presiones meseta sea 30 cm H<sub>2</sub>O en lugar de presiones meseta más altas en pacientes adultos con ARDS grave inducido por la sepsis (recomendación sólida, evidencia de calidad moderada).
3. Sugerimos utilizar una presión positiva telespiratoria (PEEP) más elevada en lugar de una más baja en pacientes adultos con ARDS de moderado a grave inducido por la sepsis (recomendación sólida, evidencia de calidad moderada).
4. Sugerimos utilizar maniobras de reclutamiento en pacientes adultos con ARDS grave inducido por la sepsis (recomendación débil, evidencia de calidad moderada).
5. Recomendamos el uso de la posición decúbito prono en lugar de decúbito supino en pacientes adultos con ARDS inducido por la sepsis y una proporción PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> de  $< 150$  (recomendación sólida, evidencia de calidad moderada).
6. No recomendamos el uso de ventilación de alta frecuencia oscilatoria en pacientes adultos con ARDS inducido por la sepsis (recomendación sólida, evidencia de calidad moderada).
7. No hacemos recomendaciones respecto del uso de ventilación no invasiva para pacientes con ARDS inducido por la sepsis.
8. Sugerimos utilizar agentes de bloque neuromuscular por  $\leq 48$  horas en pacientes adultos con ARDS inducido por la sepsis y una proporción PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> de  $< 150$  mm Hg (recomendación débil, evidencia de calidad moderada).
9. Recomendamos una estrategia conservadora respecto de los líquidos para los pacientes con ARDS inducido por la sepsis confirmado que no tengan evidencia de hipoperfusión tisular (recomendación sólida, evidencia de calidad moderada).
10. No recomendamos el uso de agonistas  $\beta$ -2 para el tratamiento de pacientes con ARDS inducido por la sepsis sin broncoespasmo (recomendación sólida, evidencia de calidad moderada).
11. No recomendamos el uso habitual de un catéter en la arteria pulmonar en pacientes con ARDS inducido por la sepsis (recomendación sólida, evidencia de calidad elevada).
12. Sugerimos utilizar volúmenes corrientes más bajos en lugar de más altos en pacientes adultos con dificultad respiratoria inducida por la sepsis sin ARDS (recomendación débil, evidencia de baja calidad).
13. Recomendamos que los pacientes con sepsis y ventilación mecánica se mantengan con la cabecera de la cama elevada entre 30 y 45 grados para limitar el riesgo de aspiración y para evitar el desarrollo de neumonía asociada al respirador (recomendación sólida, evidencia de baja calidad).
14. Recomendamos el uso de ensayos de respiración espontánea en pacientes con sepsis que estén con ventilación mecánica y listos para la desconexión gradual del respirador (recomendación sólida, evidencia de calidad elevada).

## APÉNDICE 1. Recomendaciones y declaraciones de mejores prácticas

15. Recomendamos el uso de un protocolo de desconexión gradual del respirador en pacientes con dificultad respiratoria inducida por la sepsis que estén con ventilación mecánica que puedan tolerar esta desconexión (recomendación sólida, evidencia de calidad moderada).

### N. SEDACIÓN Y ANALGESIA

1. Recomendamos minimizar la sedación continua o intermitente en los pacientes con sepsis que estén con ventilación mecánica, con el objetivo de lograr criterios de valoración de ajuste de dosis específicos (BPS).

### O. CONTROL DE LA GLUCEMIA

1. Recomendamos un enfoque protocolizado para el control de la glucemia en pacientes con sepsis en la ICU, en el cual se debe iniciar la administración de insulina cuando dos niveles de glucemia consecutivos sean  $> 180$  mg/dl. Este método está dirigido a un nivel máximo de glucemia de  $\leq 180$  mg/dl en lugar de un máximo de  $\leq 110$  mg/dl (recomendación sólida, evidencia de calidad elevada).
2. Recomendamos monitorear los valores de glucemia cada 1 o 2 horas hasta que los valores de glucemia y las tasas de infusión de insulina estén estables, posteriormente cada 4 horas en los pacientes que reciban infusiones de insulina (BPS).
3. Recomendamos precaución en la interpretación de los valores de glucemia que se obtengan a través de análisis de diagnóstico inmediato de la sangre capilar debido a que estas mediciones pueden no calcular con precisión los valores de glucosa en sangre arterial o en plasma (BPS).
4. Sugerimos el uso de sangre arterial en lugar de sangre capilar para los análisis de diagnóstico inmediato que usan glucómetros si los pacientes tienen catéteres arteriales (recomendación débil, evidencia de baja calidad).

### P. TRATAMIENTO RENAL SUSTITUTIVO

1. Sugerimos el uso de tratamiento renal sustitutivo (RRT) continuo o intermitente en pacientes con sepsis o lesión renal aguda (recomendación débil, evidencia de calidad moderada).
2. Sugerimos utilizar tratamientos continuos para facilitar el tratamiento del equilibrio hidroelectrolítico en pacientes septicémicos hemodinámicamente inestables (recomendación débil, evidencia de muy baja calidad).
3. Sugerimos evitar el uso de RRT en pacientes con sepsis o lesión renal aguda que tengan un aumento de la creatinina u oliguria sin otros indicadores definitivos para el tratamiento con diálisis (recomendación débil, evidencia de baja calidad).

### Q. TRATAMIENTO CON BICARBONATO

1. Sugerimos evitar el uso de tratamiento con bicarbonato de sodio para mejorar la hemodinamia o para reducir los requisitos de vasopresores en pacientes con acidemia láctica inducida por hipoperfusión con un  $\text{pH} \geq 7.15$  (recomendación débil, evidencia de calidad moderada).

### R. PROFILAXIS DE LAS TROMBOEMBOLIAS VENOSAS

1. Recomendamos la profilaxis farmacológica (heparina no fraccionada [UFH] o heparina de bajo peso molecular [LMWH]) para las tromboembolias venosas (VTE) en ausencia de contraindicaciones para el uso de estos agentes (recomendación sólida, evidencia de calidad moderada).
2. Recomendamos el uso de LMWH en lugar de UFH para la profilaxis de VTE en ausencia de contraindicaciones para el uso de LMWH (recomendación sólida, evidencia de calidad moderada).
3. Sugerimos la combinación de profilaxis farmacológica para la VTE con profilaxis mecánica, siempre que sea posible (recomendación débil, evidencia de baja calidad).
4. Sugerimos la profilaxis mecánica para la VTE cuando la profilaxis farmacológica esté contraindicada (recomendación débil, evidencia de baja calidad).

### S. PROFILAXIS DE LAS ÚLCERAS GASTRODUODENALES AGUDAS

1. Recomendamos administrar profilaxis para las úlceras gastroduodenales agudas para los pacientes con sepsis o choque septicémico que tengan factores de riesgo de hemorragia gastrointestinal (GI) (recomendación sólida, evidencia de baja calidad).
2. Sugerimos utilizar inhibidores de la bomba de protones o antagonistas de los receptores de la histamina 2 cuando se indique profilaxis para las úlceras gastroduodenales agudas (recomendación débil, evidencia de baja calidad).
3. No recomendamos la utilización de profilaxis para las úlceras gastroduodenales agudas en pacientes sin factores de riesgo para hemorragia gastrointestinal (BPS).

### T. NUTRICIÓN

1. No recomendamos la administración precoz de nutrición parenteral por sí sola o nutrición parenteral combinada con alimentación enteral (más bien el inicio precoz de la nutrición enteral) en pacientes en estado crítico con sepsis o choque septicémico que puedan recibir alimentación enteral (recomendación sólida, evidencia de calidad moderada).
2. No recomendamos la administración de nutrición parenteral por sí sola o en combinación con alimentación enteral (sino el inicio de glucosa intravenosa y el avance de la alimentación enteral según se tolere) en los primeros 7 días en los pacientes en estado crítico con sepsis o choque septicémico en quienes la alimentación enteral precoz no sea posible (recomendación sólida, evidencia de calidad moderada).



## APÉNDICE 1. Recomendaciones y declaraciones de mejores prácticas

3. Sugerimos el inicio precoz de la alimentación enteral en lugar de un ayuno completo o el uso exclusivo de glucosa intravenosa en pacientes en estado crítico con sepsis o choque septicémico que puedan recibir alimentación enteral (recomendación débil, evidencia de baja calidad).
4. Sugerimos la alimentación trófica o hipocalórica precoz o la alimentación enteral completa precoz en pacientes con sepsis o choque septicémico; si la alimentación trófica o hipocalórica fuera la estrategia inicial, entonces los alimentos deben agregarse de acuerdo con la tolerancia del paciente (recomendación débil, evidencia de calidad moderada).
5. No recomendamos el uso de ácidos grasos omega 3 como suplemento inmunitario en pacientes en estado crítico con sepsis o choque septicémico (recomendación débil, evidencia de baja calidad).
6. Sugerimos evitar el monitoreo habitual del volumen residual gástrico en pacientes en estado crítico con sepsis o choque septicémico (recomendación débil, evidencia de baja calidad). Sin embargo, sugerimos la medición de los residuos gástricos en los pacientes con intolerancia a la alimentación o que se consideren en riesgo de aspiración (recomendación débil, evidencia de muy baja calidad).

Comentarios: Esta recomendación hace referencia a los pacientes en estado crítico no quirúrgicos con sepsis o choque septicémico.

7. Sugerimos utilizar agentes procinéticos en pacientes en estado crítico con sepsis o choque septicémico e intolerancia a la alimentación (recomendación débil, evidencia de baja calidad).
8. Sugerimos la colocación de tubos de alimentación postpilórica en pacientes en estado crítico con sepsis o choque septicémico con intolerancia a la alimentación o que se consideren en alto riesgo de aspiración (recomendación débil, evidencia de baja calidad).
9. No recomendamos el uso de selenio intravenoso para el tratamiento de la sepsis y el choque septicémico (recomendación sólida, evidencia de calidad moderada).
10. No recomendamos el uso de arginina para el tratamiento de la sepsis y el choque septicémico (recomendación débil, evidencia de baja calidad).
11. No recomendamos el uso de glutamina para el tratamiento de la sepsis y el choque septicémico (recomendación sólida, evidencia de calidad moderada).
12. No hacemos recomendaciones respecto del uso de carnitina para el tratamiento de la sepsis y el choque septicémico.

### U. DEFINICIÓN DE LOS OBJETIVOS DE LA ATENCIÓN

1. Recomendamos abordar los objetivos de la atención y la prognosis con los pacientes y sus familias (BPS).
2. Recomendamos incorporar los objetivos de la atención al tratamiento y a la planificación de la atención para el final de la vida, con la utilización de los principios de la atención paliativa cuando corresponda (recomendación sólida, evidencia de calidad moderada).
3. Sugerimos que los objetivos de la atención se analicen tan pronto como sea posible, pero a más tardar dentro de las 72 horas de la admisión en la ICU (recomendación débil, evidencia de baja calidad).

## APÉNDICE 2. Comparación de las recomendaciones de 2012 con las de 2016

RECOMENDACIONES DE 2012	RECOMENDACIONES DE 2016
<p><b>A. REANIMACIÓN INICIAL</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Reanimación protocolizada, cuantitativa de pacientes con hipoperfusión tisular inducida por la sepsis (que en este documento se define como hipotensión persistente después de la sobrecarga inicial de líquidos o una concentración de lactato en sangre <math>\geq 4</math> mmol/l). Objetivos durante las primeras 6 horas de reanimación:             <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Presión venosa central de 8–12 mm Hg</li> <li>b. Presión arterial media de <math>\geq 65</math> mm Hg</li> <li>c. Diuresis <math>\geq 0.5</math> ml/kg/h</li> <li>d. Saturación de oxígeno venoso central (vena cava superior) o combinado de 70 % o 65 %, respectivamente (grado 1C).</li> </ol> </li> <li>2. En pacientes con niveles elevados de lactato, la reanimación debe estar dirigida a la normalización del lactato (grado 2C).</li> </ol>	<p><b>A. REANIMACIÓN INICIAL</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. La sepsis y el choque septicémico son emergencias médicas y recomendamos iniciar el tratamiento y la reanimación inmediatamente (BPS).</li> <li>2. Recomendamos que, en la reanimación desde una hipoperfusión inducida por sepsis, se administren al menos 30 ml/kg de cristaloides intravenosos dentro de las primeras 3 horas (recomendación sólida, evidencia de baja calidad).</li> <li>3. Recomendamos que, después de la reanimación inicial con líquidos, se administren más líquidos según la revaloración frecuente del estado hemodinámico (BPS).</li> </ol> <p><b>Comentarios: La revaloración debería incluir una exploración clínica completa y la evaluación de las variables fisiológicas disponibles (frecuencia cardíaca, presión arterial, saturación de oxígeno arterial, frecuencia respiratoria, temperatura, diuresis y otras variables según estén disponibles) así como otro seguimiento no invasivo o invasivo, según esté disponible.</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>4. Recomendamos otras valoraciones hemodinámicas (como la evaluación de la función cardíaca) para determinar el tipo de choque si la exploración clínica no lleva a un diagnóstico claro (BPS).</li> <li>5. Sugerimos la utilización de variables dinámicas en lugar de estáticas para predecir la respuesta a la administración de líquidos, cuando estén disponibles (recomendación débil, evidencia de baja calidad).</li> <li>6. Recomendamos una presión arterial media objetivo inicial de 65 mm Hg en pacientes con choque septicémico que requieran vasopresores (recomendación sólida, evidencia de calidad moderada).</li> <li>7. Sugerimos realizar la reanimación de manera de normalizar el lactato en pacientes con niveles elevados de lactato como un marcador de hipoperfusión tisular (recomendación débil, evidencia de baja calidad).</li> </ol>
<p><b>B. DETECCIÓN SISTÉMICA DE SEPSIS Y MEJORA DEL DESEMPEÑO</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Detección rutinaria de pacientes gravemente enfermos y posiblemente infectados en busca de sepsis grave para permitir la aplicación precoz del tratamiento para la sepsis (grado 1C).</li> <li>2. Esfuerzos para mejorar el desempeño en sepsis grave en contextos hospitalarios (sin grado [UG]).</li> </ol>	<p><b>B. DETECCIÓN SISTÉMICA DE SEPSIS Y MEJORA DEL DESEMPEÑO</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Recomendamos que los hospitales y sistemas hospitalarios cuenten con un programa de mejora del desempeño para la sepsis, que incluya la detección sistémica de la sepsis en pacientes en estado crítico, de alto riesgo (BPS).</li> </ol>
<p><b>C. DIAGNÓSTICO</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Cultivos clínicamente apropiados antes del tratamiento antibiótico si no se causan retrasos (<math>&gt; 45</math> min) en el comienzo de la administración de antibióticos (grado 1C). Al menos dos conjuntos de hemocultivos (en frascos para 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 (<math>&lt; 48</math> horas) (grado 1C).</li> <li>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 de la causa de la infección.</li> <li>3. Estudios de imágenes realizados con urgencia para constatar el posible foco de la infección (UG).</li> </ol>	<p><b>C. DIAGNÓSTICO</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Recomendamos la obtención de cultivos microbiológicos de rutina adecuados (incluso de sangre) antes de comenzar el tratamiento antibiótico en pacientes con sospecha de sepsis o choque septicémico si esto no demorara sustancialmente el inicio de los antibióticos (BPS).</li> </ol> <p><b>Comentarios: Los cultivos microbiológicos de rutina adecuados siempre incluyen al menos dos conjuntos de cultivos de sangre (para aerobios y anaerobios).</b></p>

## APÉNDICE 2. Comparación de las recomendaciones de 2012 con las de 2016

### RECOMENDACIONES DE 2012

### RECOMENDACIONES DE 2016

#### D. TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO

1. La administración de antibióticos intravenosos eficaces 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.
2. El tratamiento antiinfeccioso empírico inicial con uno o más fármacos que han demostrado actividad contra todos los patógenos probables (bacterianos y/o fúngicos o víricos) y que penetran, en concentraciones adecuadas, en los tejidos que se supone son la fuente de sepsis (grado 1B).
3. El régimen antibiótico debe volver a evaluarse diariamente con miras a una posible reducción gradual (grado 1B).
4. El uso de niveles bajos de procalcitonina o biomarcadores similares para asistir al médico en la interrupción de antibióticos empíricos en pacientes que parecían estar septicémicos, pero que no tienen evidencia posterior de infección (grado 2C).
5. Tratamiento empírico combinado para pacientes neutropénicos con sepsis grave (grado 2B) y para pacientes con patógenos bacterianos difíciles de tratar y multirresistentes, como *Acinetobacter* y *Pseudomonas* (grado 2B). Para los pacientes con infecciones graves asociadas con insuficiencia respiratoria y choque septicémico, la politerapia con betalactámicos de espectro extendido y un aminoglucósido o fluoroquinolona se sugiere para bacteriemia de *P. aeruginosa* (grado 2B). Una combinación más compleja de betalactámicos y un macrólido se sugiere para pacientes con choque septicémico producido por infecciones de *Streptococcus pneumoniae* (grado 2B).
6. La politerapia empírica no debe administrarse durante un período superior a 3–5 días. La reducción del tratamiento hasta el agente individual más apropiado debe realizarse tan pronto como se conozca el perfil de sensibilidad (grado 2B).
7. La duración del tratamiento normalmente debería ser de 7 a 10 días; los ciclos más largos pueden ser apropiados en pacientes que tienen una respuesta clínica lenta, focos de infección imposibles de drenar, bacteriemia con *Staphylococcus aureus*; algunas infecciones fúngicas y víricas, o deficiencias inmunitarias; incluida la neutropenia (grado 2C).
8. El tratamiento antivírico debe iniciarse tan pronto como sea posible en pacientes con sepsis grave o choque septicémico de origen vírico (grado 2C).
9. Los agentes antibióticos no se deben utilizar en pacientes con estados inflamatorios graves en los que se determinó causa no infecciosa (UG).

#### D. TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO

1. Recomendamos iniciar el tratamiento intravenoso con antibióticos tan pronto como sea posible después de la confirmación de la sepsis y el choque septicémico y en el plazo máximo de una hora (recomendación sólida, evidencia de calidad moderada).
2. Recomendamos un tratamiento empírico de amplio espectro con uno o más antibióticos para los pacientes que se presentan con sepsis o choque septicémico a fin de cubrir todos los patógenos probables (incluso la cobertura bacteriana, y potencialmente fúngica o viral) (recomendación sólida, evidencia de calidad moderada).
3. Recomendamos reducir el tratamiento antibiótico una vez que se identifique el patógeno y las sensibilidades y/o se observe la mejoría clínica adecuada (BPS).
4. Desalentamos la profilaxis antibiótica sistémica prolongada en pacientes con estados inflamatorios graves de origen no infeccioso (p. ej., pancreatitis grave, quemaduras) (BPS).
5. Recomendamos optimizar las estrategias de administración de dosis de antibióticos sobre la base de los principios de farmacocinética/farmacodinámica y las propiedades específicas del fármaco en pacientes con sepsis y choque septicémico (BPS).
6. Sugerimos una politerapia empírica (con al menos dos antibióticos de diferentes clases antibióticas) dirigida a los patógenos bacterianos más probables para el tratamiento inicial del choque septicémico (recomendación débil, evidencia de baja calidad). Comentarios: Los lectores deben revisar la tabla 6 para conocer las definiciones de tratamiento empírico, dirigido/definitivo, de amplio espectro, politerapia y con múltiples fármacos antes de leer esta sección.
7. No recomendamos el uso habitual de politerapia para el tratamiento prolongado de la mayoría de las demás infecciones graves, incluso bacteriemia y sepsis sin choque septicémico (recomendación débil, evidencia de baja calidad). Comentarios: Esto no impide el uso de tratamiento con múltiples fármacos para ampliar la actividad antibiótica.
8. No recomendamos el uso de politerapia para el tratamiento habitual de sepsis neutropénica/bacteriemia (recomendación sólida, evidencia de calidad moderada). Comentarios: Esto no impide el uso de tratamiento con múltiples fármacos para ampliar la actividad antibiótica.
9. Si inicialmente se utiliza politerapia para el choque septicémico, recomendamos la reducción gradual de la dosis con la interrupción de la politerapia dentro de los primeros días en respuesta a la mejoría clínica o la evidencia de la resolución de la infección. Esto se aplica tanto para la politerapia dirigida (para las infecciones con cultivos positivos) como para el tratamiento empírico (para las infecciones con cultivos negativos) (BPS).
10. Sugerimos que una duración de 7 a 10 días para el tratamiento antibiótico es adecuada para la mayoría de las infecciones graves asociadas con sepsis y choque septicémico (recomendación débil, evidencia de baja calidad).
11. Sugerimos ciclos de tratamiento de mayor duración en pacientes que tienen una respuesta clínica lenta, focos de infección imposibles de drenar, bacteriemia con *Staphylococcus aureus*, algunas infecciones víricas o fúngicas o deficiencias inmunológicas, incluyendo neutropenia (recomendación débil, evidencia de baja calidad).

## APÉNDICE 2. Comparación de las recomendaciones de 2012 con las de 2016

### RECOMENDACIONES DE 2012

### RECOMENDACIONES DE 2016

12. Sugerimos que los ciclos más breves son adecuados en algunos pacientes, especialmente en aquellos con una resolución clínica rápida después de un control eficaz del origen de la sepsis intraabdominal o urinaria y en aquellos con pielonefritis anatómicamente no complicada (recomendación débil, evidencia de baja calidad).
13. Recomendamos la evaluación diaria para la reducción gradual del tratamiento antibiótico en pacientes con sepsis y choque septicémico (BPS).
14. Sugerimos que la medición de los niveles de procalcitonina se puede utilizar para respaldar el acortamiento de la duración del tratamiento antibiótico en los pacientes con sepsis (recomendación débil, evidencia de baja calidad).
15. Sugerimos que los niveles de procalcitonina se pueden utilizar para respaldar la interrupción de los antibióticos empíricos en pacientes en quienes inicialmente se sospechó que tuvieran sepsis, pero que después tuvieron evidencias clínicas limitadas de infección (recomendación débil, evidencia de baja calidad).

#### E. CONTROL DE FUENTE

1. Que el diagnóstico anatómico específico de infección que requiera consideración sobre el control emergente de la fuente 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 gravemente septicémico, se debe utilizar la intervención eficaz asociada con el menor traumatismo fisiológico (p. ej., drenaje percutáneo en lugar de quirúrgico para un absceso) (UG).
4. Si los dispositivos de acceso intravascular son una posible fuente de sepsis grave o choque septicémico, deberían extraerse de inmediato después de que se hayan establecido otros accesos vasculares (UG).

#### E. CONTROL DE FUENTE

1. Recomendamos que se identifique o excluya un diagnóstico anatómico específico de la fuente de las infecciones que requieran consideración sobre el control emergente de la fuente tan pronto como sea posible en pacientes con sepsis o choque septicémico, y que se implemente cualquier intervención para el control de fuente apenas sea médica y logísticamente posible una vez realizado el diagnóstico (BPS).
2. Recomendamos la extracción oportuna de los dispositivos de acceso vascular que puedan ser una fuente posible de sepsis o choque septicémico después de que se haya establecido otro acceso vascular (BPS).

#### F. TRATAMIENTO CON LÍQUIDOS

1. Cristaloides como la opción inicial preferida de líquidos en la reanimación de sepsis grave y choque septicémico (grado 1B).
2. Evitar el uso de almidones hidroxietílicos para la rehidratación de sepsis severa y choque septicémico (grado 1B).
3. Albúmina en la rehidratación de sepsis severa y choque septicémico cuando los pacientes requieren cantidades importantes de cristaloides (grado 2C).
4. Sobrecarga de líquidos 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, puede ser necesaria una administración más rápida y cantidades mayores de líquidos (grado 1C).

#### F. TRATAMIENTO CON LÍQUIDOS

1. Recomendamos la aplicación de una técnica de sobrecarga de líquidos en aquellos casos en los que se continúe la administración de líquidos siempre que los factores hemodinámicos sigan mejorando (BPS).
2. Recomendamos el uso de cristaloides como el líquido preferido para la rehidratación inicial y el posterior reemplazo del volumen intravascular en pacientes con sepsis y choque septicémico (recomendación sólida, evidencia de calidad moderada).
3. Sugerimos el uso de cristaloides o solución salina equilibrados para la rehidratación de los pacientes con sepsis o choque septicémico (recomendación débil, evidencia de baja calidad).
4. Sugerimos el uso de albúmina además de cristaloides para la reanimación inicial y el posterior reemplazo del volumen intravascular en pacientes con sepsis y choque septicémico cuando los pacientes requieran grandes cantidades de cristaloides (recomendación débil, evidencia de baja calidad).

## APÉNDICE 2. Comparación de las recomendaciones de 2012 con las de 2016

RECOMENDACIONES DE 2012	RECOMENDACIONES DE 2016
<p>5. La técnica de sobrecarga de líquidos debe aplicarse donde se continúe con la administración de líquidos, 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 (p. ej., presión arterial o frecuencia cardíaca) (UG).</p>	<p>5. Recomendamos no utilizar almidones hidroxietílicos para el reemplazo del volumen intravascular en pacientes con sepsis o choque septicémico (recomendación sólida, evidencia de elevada calidad).</p> <p>6. Sugerimos el uso de cristaloides en lugar de gelatinas en la reanimación de pacientes con sepsis o choque septicémico (recomendación débil, evidencia de baja calidad).</p>
<h3>G. MEDICAMENTOS VASOACTIVOS</h3> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Tratamiento con vasopresores al inicio para lograr un objetivo de presión arterial media (MAP) de 65 mm Hg (grado 1C).</li> <li>2. Norepinefrina como vasopresor de elección (grado 1B).</li> <li>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).</li> <li>4. Se pueden añadir 0.03 U/min de vasopresina a norepinefrina con el intento de aumentar la MAP o disminuir la dosis de norepinefrina (UG).</li> <li>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 MAP adecuada con otros agentes vasopresores) (UG).</li> <li>6. Dopamina como agente vasopresor alternativo a norepinefrina solo en pacientes altamente seleccionados (p. ej., pacientes con riesgo bajo de taquiarritmias y bradicardia absoluta o relativa) (grado 2C).</li> <li>7. No se recomienda fenilefrina en el tratamiento de choque septicémico excepto en las siguientes circunstancias: (a) norepinefrina está asociada con arritmias graves, (b) gasto cardíaco alto confirmado y presión arterial continuamente baja, o (c) como tratamiento de rescate cuando la combinación de fármacos inotrópicos/vasopresores y vasopresina no logra la MAP objetiva (grado 1C).</li> <li>8. No se debe utilizar dopamina de baja dosis para protección renal (grado 1A).</li> <li>9. Todos los pacientes que requieren vasopresores deben tener un catéter arterial colocado tan pronto como sea posible si se dispone de recursos (UG).</li> <li>10. Se debe administrar o incorporar al vasopresor (si se usa) un tratamiento de prueba con perfusión de dobutamina de hasta 20 µg/kg/min 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 MAP adecuada (grado 1C).</li> <li>11. Evitar el uso de una estrategia para aumentar el índice cardíaco a los niveles supranormales predeterminados (grado 1B).</li> </ol>	<h3>G. MEDICAMENTOS VASOACTIVOS</h3> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Recomendamos el uso de norepinefrina como el vasopresor de elección (recomendación sólida, evidencia de calidad moderada).</li> <li>2. Sugerimos el agregado de vasopresina (hasta 0.3 U/min) (recomendación débil, evidencia de calidad moderada) o epinefrina con la intención de elevar la presión arterial media hasta el valor deseado, o el agregado de vasopresina (hasta 0.03 U/min) (recomendación débil, evidencia de calidad moderada) para disminuir la dosis de norepinefrina.</li> <li>3. Sugerimos el uso de dopamina como un agente vasopresor alternativo a la norepinefrina únicamente en pacientes altamente seleccionados (p. ej., pacientes con bajo riesgo de taquiarritmias y bradicardia absoluta o relativa) (recomendación débil, evidencia de baja calidad).</li> <li>4. No recomendamos el uso de dosis bajas de dopamina para la protección renal (recomendación sólida, evidencia de alta calidad).</li> <li>5. Sugerimos el uso de dobutamina en pacientes que muestren evidencia de hipoperfusión persistente a pesar de una sobrecarga de líquidos adecuada y el uso de agentes vasopresores (recomendación débil, evidencia de baja calidad).</li> </ol> <p>Comentarios: Si se inicia, la dosis debe ajustarse hasta un criterio de valoración que refleje la perfusión, y reducirse o interrumpirse ante el empeoramiento de la hipotensión o las arritmias.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>6. Sugerimos que se coloque un catéter arterial a todos los pacientes que requieran vasopresores tan pronto como sea posible si los recursos estuvieran disponibles (recomendación débil, evidencia de muy baja calidad).</li> </ol>
<h3>H. CORTICOSTEROIDES</h3> <ol style="list-style-type: none"> <li>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).</li> </ol>	<h3>H. CORTICOSTEROIDES</h3> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Sugerimos no utilizar hidrocortisona intravenosa para el tratamiento del choque septicémico si la rehidratación y un tratamiento vasopresor adecuados pueden restaurar la estabilidad hemodinámica. En el caso de que esto no pueda lograrse, sugerimos el uso de hidrocortisona intravenosa en una dosis de 200 mg por día (recomendación débil, evidencia de baja calidad).</li> </ol>

## APÉNDICE 2. Comparación de las recomendaciones de 2012 con las de 2016

RECOMENDACIONES DE 2012	RECOMENDACIONES DE 2016
<ol style="list-style-type: none"> <li>No utilizar la prueba de estimulación de la hormona adrenocorticotrófica para identificar el subconjunto de adultos con choque septicémico que deberían recibir hidrocortisona (grado 2B).</li> <li>En los pacientes tratados, que se baje gradualmente la dosis de hidrocortisona cuando ya no se necesitan los vasopresores (grado 2D).</li> <li>No se deben administrar corticosteroides para el tratamiento de sepsis en ausencia de choque (grado 1D).</li> <li>Cuando se administre hidrocortisona, se debe utilizar un flujo continuo (grado 2D).</li> </ol>	
<p><b>I. HEMODERIVADOS</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>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 <math>&lt; 7.0</math> g/dl para lograr un objetivo de concentración de hemoglobina de 7.0 a 9.0 g/dl en adultos (grado 1B).</li> <li>No utilizar eritropoyetina como tratamiento específico para la anemia asociada con sepsis grave (grado 1B).</li> <li>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).</li> <li>No utilizar antitrombina para el tratamiento de sepsis grave y choque septicémico (grado 1B).</li> <li>En pacientes con sepsis grave, administrar de manera preventiva plaquetas cuando los recuentos sean <math>10\,000/\text{mm}^3</math> (<math>10 \times 10^9/\text{l}</math>) en ausencia de hemorragia aparente. Sugerimos la transfusión de plaquetas a modo de prevención cuando los recuentos sean <math>&lt; 20\,000/\text{mm}^3</math> (<math>20 \times 10^9/\text{l}</math>) si el paciente presenta un riesgo significativo de hemorragia. Se recomiendan recuentos plaquetarios más elevados (<math>\geq 50\,000/\text{mm}^3</math> [<math>50 \times 10^9/\text{l}</math>]) para la hemorragia activa, la cirugía o los procedimientos invasivos (grado 2D).</li> </ol>	<p><b>I. HEMODERIVADOS</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Recomendamos la administración de una transfusión de eritrocitos solo cuando la concentración de hemoglobina disminuya a <math>&lt; 7.0</math> g/dl en adultos, en ausencia de circunstancias atenuantes, como isquemia miocárdica, hipoxemia grave o hemorragia aguda (recomendación sólida, evidencia de calidad elevada).</li> <li>No recomendamos el uso de eritropoyetina para el tratamiento de la anemia asociada a la sepsis (recomendación sólida, evidencia de calidad moderada).</li> <li>Sugerimos no utilizar plasma fresco congelado para corregir las anomalías de coagulación en ausencia de hemorragia o procedimientos invasivos planificados (recomendación débil, evidencia de muy baja calidad).</li> <li>Sugerimos una transfusión profiláctica de plaquetas cuando los recuentos sean <math>&lt; 10\,000/\text{mm}^3</math> (<math>10 \times 10^9/\text{l}</math>) en ausencia de una hemorragia manifiesta y cuando los recuentos sean <math>&lt; 20\,000/\text{mm}^3</math> (<math>20 \times 10^9/\text{l}</math>) si el paciente tiene un riesgo importante de hemorragia. Los recuentos de plaquetas más elevados (<math>\geq 50\,000/\text{mm}^3</math> [<math>50 \times 10^9/\text{l}</math>]) se recomiendan para la hemorragia activa, una cirugía o procedimientos invasivos (recomendación débil, evidencia de muy baja calidad).</li> </ol>
<p><b>J. INMUNOGLOBULINAS</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>No utilizar inmunoglobulinas intravenosas en pacientes adultos con sepsis grave o choque septicémico (grado 2B).</li> </ol>	<p><b>J. INMUNOGLOBULINAS</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Sugerimos no utilizar inmunoglobulinas intravenosas en pacientes con sepsis o choque septicémico (recomendación débil, evidencia de baja calidad).</li> </ol>
<p><b>K. PURIFICACIÓN DE LA SANGRE</b></p> <p>No corresponde.</p>	<p><b>K. PURIFICACIÓN DE LA SANGRE</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>No hacemos ninguna recomendación respecto del uso de técnicas de purificación de la sangre.</li> </ol>
<p><b>L. ANTICOAGULANTES</b></p> <p>No corresponde.</p>	<p><b>L. ANTICOAGULANTES</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>No recomendamos el uso de antitrombina para el tratamiento de la sepsis y el choque septicémico (recomendación sólida, evidencia de calidad moderada).</li> <li>No hacemos recomendaciones respecto del uso de trombomodulina o heparina para el tratamiento de la sepsis y el choque septicémico.</li> </ol>

## APÉNDICE 2. Comparación de las recomendaciones de 2012 con las de 2016

### RECOMENDACIONES DE 2012

#### M. VENTILACIÓN MECÁNICA

1. Objetivo de volumen corriente de 6 ml/kg del peso corporal previsto en pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS) inducido por la sepsis (grado 1A vs. 12 ml/kg).
2. Que se midan las presiones meseta en pacientes con ARDS y que el objetivo inicial de límite superior para las presiones meseta en un pulmón inflado de manera pasiva sea  $\leq 30$  cm H<sub>2</sub>O (grado 1B).
3. La presión telespiratoria final positiva (PEEP) debe aplicarse para evitar colapso alveolar en espiración final (atelectrauma) (grado 1B).
4. Estrategias basadas en niveles más altos en lugar de más bajos de PEEP para pacientes con ARDS de moderado a grave inducido por sepsis (grado 2C).
5. Utilizar maniobras de reclutamiento en pacientes con sepsis e hipoxemia resistente grave (grado 2C).
6. Utilizar la posición decúbito prono para los pacientes con ARDS inducido por sepsis y una proporción Pao<sub>2</sub>/Fio<sub>2</sub> de  $\leq 100$  mm Hg en centros que tienen experiencia con estas prácticas (grado 2B).
7. Los pacientes con sepsis ventilados mecánicamente deben mantenerse con la cabecera de la cama elevada 30-45 grados para limitar el riesgo de aspiración y para prevenir el desarrollo de neumonía asociada al respirador (grado 1B).
8. Que la ventilación no invasiva con mascarilla (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).
9. Un protocolo de desconexión gradual 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) despertables; b) hemodinámicamente estables (sin agentes vasopresores); c) no existen condiciones nuevas posiblemente graves; d) requerimientos bajos de presión espiratoria final y de ventilación; y e) requisitos bajos de Fio<sub>2</sub> que pueden satisfacerse 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 líquidos 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 agonistas  $\beta$ -2 para el tratamiento de ARDS inducido por sepsis (grado 1B).

### RECOMENDACIONES DE 2016

#### M. VENTILACIÓN MECÁNICA

1. Recomendamos el uso de un objetivo de volumen corriente de 6 ml/kg del peso corporal previsto en comparación con 12 ml/kg en pacientes adultos con síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS) inducido por la sepsis (recomendación sólida, evidencia de calidad elevada).
2. Recomendamos que el objetivo del límite superior para las presiones meseta sea 30 cm H<sub>2</sub>O en lugar de presiones meseta más altas en pacientes adultos con ARDS grave inducido por la sepsis (recomendación sólida, evidencia de calidad moderada).
3. Sugerimos utilizar una presión positiva telespiratoria (PEEP) más elevada en lugar de una más baja en pacientes adultos con ARDS de moderado a grave inducido por la sepsis (recomendación débil, evidencia de calidad moderada).
4. Sugerimos utilizar maniobras de reclutamiento en pacientes adultos con ARDS grave inducido por la sepsis (recomendación débil, evidencia de calidad moderada).
5. Recomendamos el uso de la posición decúbito prono en lugar de decúbito supino en pacientes adultos con ARDS inducido por la sepsis y una proporción Pao<sub>2</sub>/Fio<sub>2</sub> de  $< 150$  (recomendación sólida, evidencia de calidad moderada).
6. No recomendamos el uso de ventilación de alta frecuencia oscilatoria en pacientes adultos con ARDS inducido por la sepsis (recomendación sólida, evidencia de calidad moderada).
7. No hacemos recomendaciones respecto del uso de ventilación no invasiva para pacientes con ARDS inducido por la sepsis.
8. Sugerimos utilizar agentes de bloque neuromuscular por  $\leq 48$  horas en pacientes adultos con ARDS inducido por la sepsis y una proporción Pao<sub>2</sub>/Fio<sub>2</sub> de  $< 150$  mm Hg (recomendación débil, evidencia de calidad moderada).
9. Recomendamos una estrategia conservadora respecto de los líquidos para los pacientes con ARDS inducido por la sepsis confirmado que no tengan evidencia de hipoperfusión tisular (recomendación sólida, evidencia de calidad moderada).
10. No recomendamos el uso de agonistas  $\beta$ -2 para el tratamiento de pacientes con ARDS inducido por la sepsis sin broncoespasmo (recomendación sólida, evidencia de calidad moderada).
11. No recomendamos el uso habitual de un catéter en la arteria pulmonar en pacientes adultos con ARDS inducido por la sepsis (recomendación sólida, evidencia de calidad elevada).
12. Sugerimos utilizar volúmenes corrientes más bajos en lugar de más altos en pacientes adultos con dificultad respiratoria inducida por la sepsis sin ARDS (recomendación débil, evidencia de baja calidad).
13. Recomendamos que los pacientes con sepsis y ventilación mecánica se mantengan con la cabecera de la cama elevada entre 30 y 45 grados para limitar el riesgo de aspiración y para evitar el desarrollo de neumonía asociada al respirador (recomendación sólida, evidencia de baja calidad).
14. Recomendamos el uso de ensayos de respiración espontánea en pacientes con sepsis que estén con ventilación mecánica y listos para la desconexión gradual del respirador (recomendación sólida, evidencia de calidad elevada).

## APÉNDICE 2. Comparación de las recomendaciones de 2012 con las de 2016

RECOMENDACIONES DE 2012	RECOMENDACIONES DE 2016
	<p>15. Recomendamos el uso de un protocolo de desconexión gradual del respirador en pacientes con dificultad respiratoria inducida por la sepsis que estén con ventilación mecánica que puedan tolerar esta desconexión (recomendación sólida, evidencia de calidad moderada).</p>
<p><b>N. SEDACIÓN Y ANALGESIA</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>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).</li> <li>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).</li> <li>3. Un tratamiento corto de NMBA de no más de 48 horas para pacientes con ARDS temprano inducido por sepsis y <math>Pao_2/FIO_2 &lt; 150</math> mm Hg (grado 2C).</li> </ol>	<p><b>N. SEDACIÓN Y ANALGESIA</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Recomendamos minimizar la sedación continua o intermitente en los pacientes con sepsis que estén con ventilación mecánica, con el objetivo de lograr criterios de valoración de ajuste de dosis específicos (BPS).</li> </ol>
<p><b>O. CONTROL DE LA GLUCEMIA</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Un enfoque protocolizado sobre el manejo de glucemia en pacientes de ICU con sepsis grave, que comienzan con la dosis de insulina cuando niveles consecutivos de glucemia son <math>&gt; 180</math> mg/dl. Este enfoque protocolizado debe tener un objetivo de glucemia superior <math>\leq 110</math> mg/dl (grado 1A).</li> <li>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).</li> <li>3. Los niveles de glucosa obtenidos a través de análisis de diagnóstico inmediato de la sangre capilar deben interpretarse con precaución, ya que tales mediciones pueden no estimar con precisión la sangre arterial y los valores de glucosa plasmática (UG).</li> </ol>	<p><b>O. CONTROL DE LA GLUCEMIA</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Recomendamos un enfoque protocolizado para el control de la glucemia en pacientes con sepsis en la ICU, en el cual se debe iniciar la administración de insulina cuando dos niveles de glucemia consecutivos sean <math>&gt; 180</math> mg/dl. Este método está dirigido a un nivel máximo de glucemia de <math>\leq 180</math> mg/dl en lugar de un máximo de <math>\leq 110</math> mg/dl (recomendación sólida, evidencia de calidad elevada).</li> <li>2. Recomendamos monitorear los valores de glucemia cada 1 o 2 horas hasta que los valores de glucemia y las tasas de infusión de insulina estén estables, posteriormente cada 4 horas en los pacientes que reciban infusiones de insulina (BPS).</li> <li>3. Recomendamos precaución en la interpretación de los valores de glucemia que se obtengan a través de análisis de diagnóstico inmediato de la sangre capilar debido a que estas mediciones pueden no calcular con precisión los valores de glucosa en sangre arterial o en plasma (BPS).</li> <li>4. Sugerimos el uso de sangre arterial en lugar de sangre capilar para los análisis de diagnóstico inmediato que usan glucómetros si los pacientes tienen catéteres arteriales (recomendación débil, evidencia de baja calidad).</li> </ol>
<p><b>P. TRATAMIENTO RENAL SUSTITUTIVO</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>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).</li> <li>2. Usar tratamientos continuos para facilitar el manejo de equilibrio hidroelectrolítico en pacientes septicémicos hemodinámicamente inestables (grado 2D).</li> </ol>	<p><b>P. TRATAMIENTO RENAL SUSTITUTIVO</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Sugerimos el uso de tratamiento renal sustitutivo (RRT) continuo o intermitente en pacientes con sepsis o lesión renal aguda (recomendación débil, evidencia de calidad moderada).</li> <li>2. Sugerimos utilizar tratamientos continuos para facilitar el tratamiento del equilibrio hidroelectrolítico en pacientes septicémicos hemodinámicamente inestables (recomendación débil, evidencia de muy baja calidad).</li> <li>3. Sugerimos evitar el uso de RRT en pacientes con sepsis o lesión renal aguda que tengan un aumento de la creatinina u oliguria sin otros indicadores definitivos para el tratamiento con diálisis (recomendación débil, evidencia de baja calidad).</li> </ol>



**APÉNDICE 2. Comparación de las recomendaciones de 2012 con las de 2016**

RECOMENDACIONES DE 2012	RECOMENDACIONES DE 2016
<p><b>Q. TRATAMIENTO CON BICARBONATO</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>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 acidemia láctica inducida por hipoperfusión con <math>\text{pH} \geq 7.15</math> (grado 2B).</li> </ol>	<p><b>Q. TRATAMIENTO CON BICARBONATO</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Sugerimos evitar el uso de tratamiento con bicarbonato de sodio para mejorar la hemodinamia o para reducir los requisitos de vasopresores en pacientes con acidemia láctica inducida por hipoperfusión con un <math>\text{pH} \geq 7.15</math> (recomendación débil, evidencia de calidad moderada).</li> </ol>
<p><b>R. PROFILAXIS DE LAS TROMBOEMBOLIAS VENOSAS (VTE)</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>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 subcutánea diaria de heparina de bajo peso molecular (LMWH) (grado 1B, en comparación con heparina no fraccionada [UFH] dos veces al día, grado 2C, en comparación con UFH administrada tres veces al día). Si la depuración de creatinina es <math>&lt; 30</math> ml/min, que se use dalteparina (grado 1A) o alguna otra forma de LMWH que posea un grado bajo de metabolismo renal (grado 2C) o UFH (grado 1A).</li> <li>2. Los pacientes con sepsis grave deben recibir una combinación de tratamiento farmacológico y dispositivos de compresión neumática intermitente cuando sea posible (grado 2C).</li> <li>3. Los pacientes septicémicos que tengan una contraindicación para el uso de heparina (por ej., trombocitopenia, coagulopatía grave, hemorragia activa o hemorragia intracerebral reciente) no deben recibir el tratamiento de profilaxis 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, se debe comenzar el tratamiento profiláctico con fármacos (grado 2C).</li> </ol>	<p><b>R. PROFILAXIS DE LAS TROMBOEMBOLIAS VENOSAS</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Recomendamos la profilaxis farmacológica (heparina no fraccionada [UFH] o heparina de bajo peso molecular [LMWH]) para las tromboembolias venosas (VTE) en ausencia de contraindicaciones para el uso de estos agentes (recomendación sólida, evidencia de calidad moderada).</li> <li>2. Recomendamos el uso de LMWH en lugar de UFH para la profilaxis de VTE en ausencia de contraindicaciones para el uso de LMWH (recomendación sólida, evidencia de calidad moderada).</li> <li>3. Sugerimos la combinación de profilaxis farmacológica para la VTE con profilaxis mecánica, siempre que sea posible (recomendación débil, evidencia de baja calidad).</li> <li>4. Sugerimos la profilaxis mecánica para la VTE cuando la profilaxis farmacológica esté contraindicada (recomendación débil, evidencia de baja calidad).</li> </ol>
<p><b>S. PROFILAXIS DE LAS ÚLCERAS GASTRODUODENALES AGUDAS</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. La prevención de úlcera gastroduodenal aguda que utiliza bloqueante H2 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).</li> <li>2. Cuando se utilice la prevención de úlcera gastroduodenal aguda, usar inhibidores de la bomba de protones en lugar de H2RA (grado 2D).</li> <li>3. Los pacientes sin factores de riesgo no reciben prevención (grado 2B).</li> </ol>	<p><b>S. PROFILAXIS DE LAS ÚLCERAS GASTRODUODENALES AGUDAS</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Recomendamos administrar profilaxis para las úlceras gastroduodenales agudas para los pacientes con sepsis o choque septicémico que tengan factores de riesgo de hemorragia gastrointestinal (recomendación sólida, evidencia de baja calidad).</li> <li>2. Sugerimos utilizar inhibidores de la bomba de protones o antagonistas de los receptores de la histamina 2 cuando se indique profilaxis para las úlceras gastroduodenales agudas (recomendación sólida, evidencia de baja calidad).</li> <li>3. No recomendamos la utilización de profilaxis para las úlceras gastroduodenales agudas en pacientes sin factores de riesgo para hemorragia gastrointestinal (BPS).</li> </ol>
<p><b>T. NUTRICIÓN</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>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).</li> </ol>	<p><b>T. NUTRICIÓN</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. No recomendamos la administración precoz de nutrición parenteral por sí sola o nutrición parenteral combinada con alimentación enteral (más bien el inicio precoz de la nutrición enteral) en pacientes en estado crítico con sepsis o choque septicémico que puedan recibir alimentación enteral (recomendación sólida, evidencia de calidad moderada).</li> </ol>

## APÉNDICE 2. Comparación de las recomendaciones de 2012 con las de 2016

RECOMENDACIONES DE 2012	RECOMENDACIONES DE 2016
<ol style="list-style-type: none"> <li>2. Evitar la alimentación calórica completa obligatoria en la primera semana; en su lugar, sugerimos la alimentación de dosis baja (p. ej., hasta 500 calorías por día), avanzando según se tolere (grado 2B).</li> <li>3. Utilizar glucosa intravenosa y nutrición enteral en lugar de la nutrición parenteral total 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).</li> <li>4. Utilizar nutrición sin suplementos inmunomoduladores específicos en lugar de nutrición que proporcione suplementos inmunomoduladores específicos en pacientes con sepsis grave (grado 2C).</li> <li>5. No utilizar selenio intravenoso para el tratamiento de sepsis grave (grado 2C).</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>2. No recomendamos la administración de nutrición parenteral por sí sola o en combinación con alimentación enteral (sino el inicio de glucosa intravenosa y el avance de la alimentación enteral según se tolere) en los primeros 7 días en los pacientes en estado crítico con sepsis o choque septicémico en quienes la alimentación enteral precoz no sea posible (recomendación sólida, evidencia de calidad moderada).</li> <li>3. Sugerimos el inicio precoz de la alimentación enteral en lugar de un ayuno completo o el uso exclusivo de glucosa intravenosa en pacientes en estado crítico con sepsis o choque septicémico que puedan recibir alimentación enteral (recomendación débil, evidencia de baja calidad).</li> <li>4. Sugerimos la alimentación trófica o hipocalórica precoz o la alimentación enteral completa precoz en pacientes con sepsis o choque septicémico; si la alimentación trófica o hipocalórica fuera la estrategia inicial, entonces los alimentos deben agregarse de acuerdo con la tolerancia del paciente (recomendación débil, evidencia de calidad moderada).</li> <li>5. No recomendamos el uso de ácidos grasos omega 3 como suplemento inmunitario en pacientes en estado crítico con sepsis o choque septicémico (recomendación sólida, evidencia de baja calidad).</li> <li>6. Sugerimos evitar el monitoreo habitual del volumen residual gástrico en pacientes en estado crítico con sepsis o choque septicémico (recomendación débil, evidencia de baja calidad). Sin embargo, sugerimos la medición de los residuos gástricos en los pacientes con intolerancia a la alimentación o que se consideren en riesgo de aspiración (recomendación débil, evidencia de muy baja calidad).</li> </ol> <p data-bbox="812 1050 1429 1123">Comentarios: Esta recomendación hace referencia a los pacientes en estado crítico no quirúrgicos con sepsis o choque septicémico.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>7. Sugerimos utilizar agentes procinéticos en pacientes en estado crítico con sepsis o choque septicémico e intolerancia a la alimentación (recomendación débil, evidencia de baja calidad).</li> <li>8. Sugerimos la colocación de tubos de alimentación postpilórica en pacientes en estado crítico con sepsis o choque septicémico con intolerancia a la alimentación o que se consideren en alto riesgo de aspiración (recomendación débil, evidencia de baja calidad).</li> <li>9. No recomendamos el uso de selenio intravenoso para el tratamiento de la sepsis y el choque septicémico (recomendación sólida, evidencia de calidad moderada).</li> <li>10. No recomendamos el uso de arginina para el tratamiento de la sepsis y el choque septicémico (recomendación débil, evidencia de baja calidad).</li> <li>11. No recomendamos el uso de glutamina para el tratamiento de la sepsis y el choque septicémico (recomendación sólida, evidencia de calidad moderada).</li> <li>12. No hacemos recomendaciones respecto del uso de carnitina para el tratamiento de la sepsis y el choque septicémico.</li> </ol>
<p data-bbox="105 1701 649 1764"><b>U. DEFINICIÓN DE LOS OBJETIVOS DE LA ATENCIÓN</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Analizar los objetivos de atención y pronóstico con los pacientes y familiares (grado 1B).</li> </ol>	<p data-bbox="812 1701 1502 1732"><b>U. DEFINICIÓN DE LOS OBJETIVOS DE LA ATENCIÓN</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Recomendamos abordar los objetivos de la atención y la prognosis con los pacientes y sus familias (BPS).</li> </ol>

## APÉNDICE 2. Comparación de las recomendaciones de 2012 con las de 2016

RECOMENDACIONES DE 2012	RECOMENDACIONES DE 2016
<p>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).</p> <p>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 ICU (grado 2C).</p>	<p>2. Recomendamos incorporar los objetivos de la atención al tratamiento y a la planificación de la atención para el final de la vida, con la utilización de los principios de la atención paliativa cuando corresponda (recomendación sólida, evidencia de calidad moderada).</p> <p>3. Sugerimos que los objetivos de la atención se analicen tan pronto como sea posible, pero a más tardar dentro de las 72 horas de la admisión en la ICU (recomendación débil, evidencia de baja calidad).</p>