



Revista Chilena de  
**MEDICINA INTENSIVA**

**Recomendaciones SOCHIMI  
para el Manejo Inicial de la Sepsis**

**Dr. Carlos Romero, Dra. Cecilia Luengo, Dr. Tomás Regueira,  
QF. Marcial Cariqueo, Dr. Ricardo Castro, QF. Ruth Rosales,  
Dr. José Miguel Arancibia, EU. Leyla Alegría, Klgo. Daniel Arellano,  
Dr. Francisco Silva, Dr. Mario Calvo, EU. María Angélica Berasain,  
Dr. Mario Luppi, QF. Jorge Amador, EU. Idalia Sepúlveda,  
Klgo. Félix Vidal, Dr. Glenn Hernández**



# Recomendaciones SOCHIMI para el Manejo Inicial de la Sepsis

Dr. Carlos Romero<sup>1</sup>, Dra. Cecilia Luengo<sup>1</sup>, Dr. Tomás Regueira<sup>2</sup>, QF. Marcial Cariqueo<sup>1</sup>, Dr. Ricardo Castro<sup>3</sup>, QF. Ruth Rosales<sup>4</sup>, Dr. José Miguel Arancibia<sup>5</sup>, EU. Leyla Alegría<sup>3</sup>, Klg. Daniel Arellano<sup>1</sup>, Dr. Francisco Silva<sup>1</sup>, Dr. Mario Calvo<sup>6</sup>, EU. María Angélica Berasain<sup>1</sup>, Dr. Mario Luppi<sup>7</sup>, QF. Jorge Amador<sup>8</sup>, EU. Idalia Sepúlveda<sup>2</sup>, Klg. Félix Vidal<sup>1</sup>, Dr. Glenn Hernández<sup>3</sup>.

## RESUMEN

La sepsis y el shock séptico constituyen una emergencia sanitaria, alrededor del mundo cobran la vida de miles de personas cada día, situándolas como la principal causa de muerte en Unidades de Pacientes Críticos. El abordaje oportuno y sistemático de la nefasta triada asociada a la sepsis: hipotensión, hipoperfusión tisular y disfunción orgánica, con intervenciones de bajo costo, fáciles de implementar y de probada eficacia, puede generar una mejoría significativa en las posibilidades de supervivencia.

En consideración a la relevancia que tiene el reconocimiento precoz de la sepsis y la apropiada implementación de las medidas iniciales de reanimación en esta grave condición, la Sociedad Chilena de Medicina Intensiva (SOCHIMI) se propuso desarrollar un

documento operativo con sugerencias y recomendaciones prácticas aplicables a nuestra población. Estas sugerencias y recomendaciones se realizaron en base a un análisis estructurado de la evidencia disponible, otras guías publicadas sobre el tema y la experiencia de un grupo multidisciplinario de profesionales de los cuidados críticos.

**Palabras clave:** Sepsis, sepsis severa, shock séptico, disfunción orgánica, pacientes críticos.

## ABSTRACT

Sepsis and septic shock are a health worldwide emergency, taking the lives of thousands of people every day, thus placing them as the leading cause of death in Critical Care Units. The timely and systematic approach of the deleterious triad associated with sepsis: hypotension, tissue hypoperfusion and organic dysfunction, with low-cost, easy-to-implement and effective interventions can lead to significant improvement in survival possibilities.

Considering the relevance of the early recognition of sepsis and the proper implementation of initial resuscitation measures in this serious condition, the Sociedad Chilena de Medicina Intensiva (SOCHIMI) proposed to develop an operative document with suggestions and practical recommendations feasible to apply to our population. These suggestions and recommendations have been made based on a structured analysis of the available evidence, other published guidelines on the subject, and the experience of a multidisciplinary group of critical care professionals.

**Key words:** Sepsis, severe sepsis, septic shock, organic dysfunction, critically ill patients.

<sup>1</sup> Unidad de Pacientes Críticos, Hospital Clínico Universidad de Chile.

<sup>2</sup> Centro de Pacientes Críticos, Clínica Las Condes.

<sup>3</sup> Departamento de Medicina Intensiva, Hospital Clínico Pontificia Universidad Católica.

<sup>4</sup> Unidad de Pacientes Críticos, Hospital Barros Luco.

<sup>5</sup> Unidad de Pacientes Críticos, Hospital San Juan de Dios.

<sup>6</sup> Unidad de Cuidados Intensivos, Clínica Alemana de Valdivia.

<sup>7</sup> Unidad de Cuidados Intensivos, Clínica Alemana de Santiago.

<sup>8</sup> Unidad de Pacientes Críticos, Hospital San Borja Arriarán.

\* Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## INTRODUCCIÓN

La sepsis y el shock séptico constituyen una emergencia sanitaria, estas entidades sindrómicas son responsables de 1,3% de todas las hospitalizaciones y del 20% de los ingresos a Unidades de Cuidados Intensivos (UCI). Alrededor del mundo la sepsis y el shock séptico cobran la vida de miles de personas cada día, situándolas como la principal causa de muerte en Unidades de Pacientes Críticos (UPC). En la última década su prevalencia se ha incrementado dramáticamente, y para los próximos años se proyecta un aumento progresivo<sup>1,2</sup>.

En 2001, Angus y cols.<sup>1</sup>, estimaron que en EE.UU. podrían existir 750.000 casos anuales de sepsis severa con una mortalidad asociada de 29% y un impacto económico de 17 billones de dólares. En Brasil, el estudio BASES<sup>3</sup> que incluyó 1.383 pacientes críticos, documentó una incidencia de sepsis severa y shock séptico de 36 y 30 casos por 1.000 pacientes/día, respectivamente. La tasa de mortalidad en este estudio epidemiológico fue 47% para la sepsis severa y 52% para el shock séptico. Adicionalmente, un estudio multicéntrico chileno encontró una prevalencia de sepsis severa en pacientes críticos de 40%, con una mortalidad asociada de 27%<sup>4</sup>. El abordaje oportuno y protocolizado de la nefasta triada asociada a la sepsis: hipotensión, hipoperfusión tisular y disfunción orgánica, con intervenciones de bajo costo, fáciles de implementar y de probada eficacia, puede generar una mejoría significativa en las posibilidades de supervivencia.

A continuación, se analizarán los aspectos más relevantes sobre el diagnóstico y las medidas terapéuticas de las primeras 6 horas de reanimación de la sepsis. Las recomendaciones SOCHIMI sobre el Manejo Inicial de la Sepsis (Anexo 1), se encuentran basadas en un análisis independiente realizado por un grupo de expertos, sobre los estudios clínicos más influyentes publicados en esta área en los últimos 10 años (Enero 2007 - Agosto 2017) y en la conferencia de consenso de la *Surviving Sepsis Campaign* 2016<sup>5</sup>. La calidad de la evidencia fue categorizada según las recomendaciones del *American College of Physician* (ACP)<sup>6</sup>. Cada recomendación propuesta fue revisada y aprobada por cada miembro del equipo, con la libertad de agregar sugerencias y comentarios, los que fueron incluidos en el documento final.

## IMPORTANCIA DEL RECONOCIMIENTO PRECOZ DE LA SEPSIS

La sepsis es una condición que conlleva riesgo vital, cuyo diagnóstico precoz y reanimación temprana, adecuada

y efectiva, han probado consistentemente mejorar la sobrevida<sup>7-11</sup>. En este sentido, y similar a entidades como el Infarto Agudo al Miocardio, Accidente Vascular Encefálico o Politraumatismo, tiene “golden hours” u “horas de oro”, en que las intervenciones implementadas pueden hacer la diferencia y cambiar el pronóstico del paciente.

La sepsis es resultado de complejas interacciones entre el microorganismo infectante y el sistema inmune del huésped, lo que genera una respuesta inflamatoria (pro y antiinflamatoria) y activa mecanismos de coagulación, cuyo objetivo es circunscribir al invasor y eliminarlo. Lo que marca la diferencia con una infección localizada es que, en lugar de una respuesta circunscrita y limitada, en la sepsis esta respuesta se amplifica y descompartmentaliza, haciéndose sistémica y reverberante, generando más daño que la injuria infecciosa inicial<sup>12-16</sup>.

Su diagnóstico constituye un desafío, por cuanto no es una patología única, sino un síndrome cuya presentación clínica puede ser sutil inicialmente y variar significativamente, dependiendo de las características individuales y comorbilidades de cada paciente. Su inicio, es decir, su “hora cero” es desconocido, así como su tiempo de evolución hasta la consulta y evaluación inicial del paciente. Puede presentarse en distintos escenarios (servicio de urgencia, consulta ambulatoria, hospitalización, pabellón, unidades críticas; instituciones públicas, privadas o universitarias), así el profesional que la enfrenta inicialmente, y de quien depende el diagnóstico, puede estar o no familiarizado con el tema. Una encuesta aplicada a médicos ejerciendo en hospitales de Brasil reveló que solo 27% y 57% de los facultativos fueron capaces de reconocer una sepsis y sepsis severa, respectivamente<sup>17</sup>. Además, no existe un examen que sea considerado un “estándar de referencia” para su diagnóstico, así como tampoco un tratamiento específico, sino un conjunto de medidas que, aplicadas precozmente, contribuyen a modular la respuesta inflamatoria, restaurar la perfusión tisular y revertir las disfunciones orgánicas, mejorando de este modo el desenlace de los pacientes.

Otra dificultad en el diagnóstico de la sepsis, es que su identificación depende de la definición utilizada. El consenso Sepsis-3 de 2016<sup>18</sup> modificó las definiciones vigentes hasta ese momento<sup>19,20</sup>. En esta nueva versión para el diagnóstico de sepsis se propone: 1) abandonar el uso de los criterios del Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SIRS), ya que 10%-12% de pacientes con sepsis no reúnen 2 o más de sus criterios<sup>21</sup>, 2) eliminar la categorización “sepsis severa”, para la sepsis

## ANEXO 1. SUGERENCIAS Y RECOMENDACIONES

### Importancia del Reconocimiento Precoz de la Sepsis

- Sepsis y shock séptico son emergencias médicas, una vez identificadas se debe iniciar de inmediato el Enfrentamiento Operativo de la Reanimación.
- En pacientes que presenten criterios SIRS, y sospecha de infección, iniciar de inmediato el Enfrentamiento Operativo de la Reanimación.
- En pacientes con criterios SIRS, y sospecha de infección, aplicar qSOFA o SOFA, en busca de disfunciones orgánicas, para optimizar el diagnóstico de sepsis.
- En pacientes que desarrollen disfunciones orgánicas, sin una causa clara ni criterios SIRS, sospechar sepsis e iniciar el Enfrentamiento Operativo de la Reanimación.
- No emplear SOFA o qSOFA a priori para la identificación de pacientes con sospecha de infección, ni para definir conductas como el inicio de la reanimación.

#### 1. Determinación de los niveles plasmáticos de lactato

- Medir lactato plasmático en todo paciente con sospecha de sepsis, independiente de sus valores de presión arterial (Calidad de la evidencia: Moderada).
- Los pacientes con valores de lactato elevados tienen una alta probabilidad de morir, por lo que deben ser manejados en Unidades de Pacientes Críticos (UPC) (Calidad de la evidencia: Baja).
- En caso de no disponer de la medición de lactato, se sugiere utilizar el déficit de base como una opción alternativa para estratificar la severidad de la infección (Calidad de la evidencia: Baja).

#### 2. Tomar hemocultivos antes del inicio de los antibióticos

- Se recomienda tomar cultivos de todos los probables sitios de infección en pacientes en que se sospeche una sepsis o shock séptico (Calidad de la evidencia: Baja).
- La toma de cultivos siempre debe incluir al menos dos hemocultivos (Calidad de la evidencia: Baja).
- Se recomienda que la toma de cultivos no retrase más de 45 minutos la administración de la primera dosis del esquema antibiótico empírico (Calidad de la evidencia: Baja).

#### 3. Administración precoz de antibióticos

- Se recomienda que la primera dosis del esquema empírico, de cada uno de los antibióticos, sea administrada dentro de la primera hora de sospechada o reconocida una sepsis o shock séptico (Calidad de la evidencia: Moderada).
- Se recomienda iniciar un esquema antibiótico de amplio espectro para todos los focos y microorganismos potencialmente involucrados en la infección (Calidad de la evidencia: Moderada).
- Se recomiendan estrategias de dosificación y administración, en base a las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de las diferentes drogas, que permitan la optimización de la terapia (Calidad de la evidencia: Baja).
- Para pacientes con shock séptico se sugiere una terapia antibiótica combinada, usando fármacos con diferente mecanismo de acción para el patógeno sospechado (Calidad de la evidencia: Baja).
- Se recomienda evaluar diariamente el esquema antibiótico inicial y ajustar (desescalar) la cobertura según el microorganismo aislado y/o evolución clínica del paciente (Calidad de la evidencia: Baja).
- Se sugiere una duración del tratamiento antibiótico de 7 a 10 días, aunque algunos casos específicos pueden requerir un curso más prolongado (Calidad de la evidencia: Baja).

#### 4. Infusión de fluidos en pacientes con hipotensión o hiperlactatemia >2 mmol/L

- Todo paciente con sepsis debe recibir al menos 30 ml/kg de fluidos en las primeras 3 horas de reanimación (Calidad de la evidencia: Baja).
- Se recomienda el uso de cristaloides como fluidos de primera elección para la reanimación inicial de pacientes con sepsis y shock séptico (Calidad de la evidencia: Moderada).
- Se recomienda no usar almidones para la reanimación de pacientes con sepsis o shock séptico (Calidad de la evidencia: Alta).
- Se sugiere evitar la administración de gelatinas durante la reanimación inicial de la sepsis o shock séptico (Calidad de la evidencia: Baja).

**5. Iniciar vasopresores ante hipotensión que no responda al aporte inicial de fluidos**

- Se recomienda que todos los pacientes con shock séptico reciban monitoreo continuo de la PAM a través de una línea arterial (Calidad de la evidencia: Baja).
- Se recomienda un objetivo de PAM 65-70 mmHg durante la fase inicial de la reanimación (Calidad de la evidencia: Moderada).
- Se recomienda noradrenalina como el vasopresor de primera elección para el manejo inicial de pacientes con shock séptico (Calidad de la evidencia: Moderada).
- En aquellas situaciones en que no se disponga de noradrenalina, se sugiere considerar el empleo de adrenalina como vasopresor de segunda elección (Calidad de la evidencia: Moderada).
- El uso de dopamina, vasopresina o terlipresina como vasopresor inicial debe quedar restringido a casos excepcionales (Calidad de la evidencia: Baja).
- No usar fenilefrina como vasopresor de primera línea en pacientes con shock séptico (Calidad de la evidencia: Baja).

**6. En caso de hipotensión persistente y/o lactato plasmático >2 mmol/L, reevaluar el estado de volumen intravascular y la perfusión tisular**

- Se recomienda que el aporte adicional de fluidos sea guiado por una evaluación clínica seriada del estado hemodinámico y de la perfusión tisular (Calidad de la evidencia: Baja).
- Se recomienda el uso de índices dinámicos para la evaluación de la respuesta a fluidos y el uso de ultrasonografía cardiovascular para establecer el tipo de shock cuando la evidencia clínica no sea concluyente (Calidad de la evidencia: Baja).
- En pacientes con disfunción miocárdica e hipodébito, el inótrope de primera elección es dobutamina (Calidad de la evidencia: Baja).
- En pacientes seleccionados o frente a efectos adversos asociados al uso de dobutamina, se puede considerar el empleo de milrinona (Calidad de la evidencia: Baja).
- Se recomienda transfundir glóbulos rojos sólo cuando el nivel de hemoglobina sea inferior a 7 mg/dL, en ausencia de infarto agudo al miocardio, hipoxemia severa o hemorragia aguda (Calidad de la evidencia: Alta).

**7. Reevaluar los niveles plasmáticos de lactato en caso de haber estado elevados al inicio**

- Se recomienda la mediación seriada de los niveles de lactato plasmático para guiar la fase inicial de la reanimación de pacientes con sepsis y shock séptico (Calidad de la evidencia: Moderada).

con disfunciones orgánicas, y en su lugar denominar a esta condición en forma genérica como sepsis para relevar su gravedad, y 3) prescindir de la determinación de lactato plasmático, reconocido marcador de severidad en pacientes con infección, como elemento de tamizaje inicial.

La publicación del consenso Sepsis-3 ha producido gran preocupación y un extenso debate en la comunidad internacional<sup>22-28</sup>. La mayor crítica a estas nuevas definiciones ha sido que, si bien identifican una población de mayor severidad, no reconocen o retrasan el diagnóstico de pacientes que aún tienen una mortalidad significativa y que se beneficiarían de una reanimación precoz. En esta grave condición, que es sumamente tiempo-dependiente, la identificación oportuna de los

pacientes cobra vital importancia para el inicio precoz de la reanimación, ya que es precisamente en estadios tempranos de su evolución, cuando el síndrome presenta una mayor probabilidad de responder favorablemente a las intervenciones implementadas. Por otro lado, las definiciones Sepsis-3 requieren el uso del sistema de puntuación *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA), que no es bien conocido ni usado habitualmente fuera de la UCI, y que fue diseñado para detectar disfunciones orgánicas mas no para identificar pacientes con sepsis<sup>22,29</sup>. El nuevo sistema de puntuación abreviado “qSOFA” (*quick SOFA*) desarrollado en el consenso Sepsis-3<sup>18</sup>, incorpora tres variables frecuencia respiratoria  $\geq 22$ /min, presión arterial sistólica  $\leq 100$  mmHg y una puntuación en la escala del coma de Glasgow  $< 15$ . El qSOFA es considerado

positivo cuando se cumplen 2 de estas variables, y aunque puede ser fácil de aplicar en el servicio de urgencia o en una sala de hospitalización, continúa siendo un sistema de estratificación de riesgo y no una herramienta que permita la identificación precoz de un paciente con sepsis. De esta manera, el consenso Sepsis-3 introduce un cambio muy sensible para el reconocimiento operativo de pacientes con sepsis, puesto que plantea como criterio para su diagnóstico la presencia de disfunciones orgánicas establecidas, es decir, va desde la detección de la disfunción orgánica hacia la sospecha de infección. Las definiciones antiguas (Sepsis-1) también tienen limitaciones, puesto que se basan en la

presencia de criterios SIRS para el diagnóstico de sepsis, los cuales son sensibles pero poco específicos y, su uso aislado puede gatillar intervenciones en una proporción de pacientes que no las necesita y exponerlos a potenciales efectos adversos<sup>23</sup>. En este contexto, aunque el SIRS no es un sistema óptimo para diagnosticar una sepsis, aún debe ser considerado como una herramienta válida para la identificación de una potencial infección<sup>18</sup>, y de esa manera, acortar el tiempo para el inicio del Enfrentamiento Operativo de la Reanimación (Tabla 1a y 1b).

En relación al diagnóstico de shock séptico, las nuevas definiciones proponen la presencia simultánea

**TABLA 1A. PAQUETE (BUNDLE) PARA EL MANEJO INICIAL DE LA SEPSIS: ESTE CONJUNTO DE MEDIDAS DEBEN SER IMPLEMENTADAS DENTRO DE LAS PRIMERAS 3 HRS DESDE EL TIEMPO DE PRESENTACIÓN\***

1. Medir lactato plasmático o déficit de base si no se dispone del primero.
2. Tomar hemocultivos antes de iniciar los antibióticos, evitando un retardo mayor a 45 min en la administración de la primera dosis del esquema seleccionado.
3. Administración precoz de antibióticos intravenosos de amplio espectro. En pacientes con shock séptico emplear un esquema antibiótico combinado. Iniciar con las dosis máximas recomendadas.
4. Infundir 30 ml/Kg de cristaloides para hipotensión y/o lactato >2 mmol/L.

**TABLA 1B. PAQUETE (BUNDLE) PARA EL MANEJO INICIAL DE LA SEPSIS: ESTE CONJUNTO DE MEDIDAS DEBEN SER IMPLEMENTADAS DENTRO DE LAS PRIMERAS 6 HRS DESDE EL TIEMPO DE PRESENTACIÓN\***

5. Iniciar noradrenalina, si la hipotensión no responde a la reanimación inicial con fluidos, para mantener una PAM 65-70 mmHg.
6. En caso de hipotensión persistente y/o lactato plasmático >2 mmol/L, reevaluar el estado de volumen intravascular y la perfusión tisular mediante:
  - Evaluación clínica seriada por un profesional certificado que puede incluir: signos vitales, tiempo de llene capilar, diferencia de temperatura central-periférica, score de moteado, hallazgos cardiopulmonares.
  - En forma complementaria se pueden considerar los siguientes: medición de presión venosa central, medición de saturación venosa central, diferencia veno-arterial de dióxido de carbono, ultrasonografía cardiovascular in situ y evaluación dinámica de la respuesta a fluidos (elevación pasiva de extremidades inferiores o desafío con fluidos).
7. Reevaluación del lactato plasmático, en caso de ser >2 mmol/L al inicio.

\*"Tiempo de presentación" se define como el tiempo de triaje en el servicio de urgencia o, si se presenta en otro lugar de atención, a partir de la primera anotación en la ficha clínica, consistente con todos los elementos de una sepsis o shock séptico. Modificado de *Surviving Sepsis Campaign* 2015.

de hipotensión con requerimiento de vasopresores e hiperlactatemia >2 mmol/L. Esto implica que sólo aquellos enfermos que hayan agotado sus mecanismos compensatorios (generando hiperlactatemia), y se encuentren en una fase avanzada del shock séptico, serán capturados por esta definición. Recientemente, un estudio que comparó la mortalidad hospitalaria entre pacientes con criterios de shock séptico según la nueva definición Sepsis-3 versus Sepsis-1, encontró que 57% de pacientes que cumplían los criterios Sepsis-1 para shock séptico no reunían los actuales criterios Sepsis-3. Adicionalmente, quedó en evidencia que, si bien los pacientes con criterios Sepsis-3 estaban más severamente enfermos y tuvieron más mortalidad (29% vs 14%), aquéllos que cumplieron los criterios Sepsis-1 requirieron manejo en UCI, desarrollaron disfunciones orgánicas y tuvieron una mortalidad significativa<sup>30</sup>. Es importante destacar que en este estudio, el subgrupo de pacientes que cumplieron los antiguos criterios Sepsis-1, tuvo una reducción significativa de la mortalidad en relación a la implementación de las medidas de reanimación (35% vs 10%;  $p = 0,006$ ). Esto sugiere que, aunque los criterios Sepsis-3 identifican un subgrupo de pacientes con shock séptico con mayor probabilidad de morir, subvalora y no identifica a un porcentaje de pacientes con alto riesgo de experimentar una evolución desfavorable y que se beneficia de una reanimación precoz<sup>24</sup>.

En definitiva, las nuevas definiciones (Sepsis-3)<sup>18</sup> se enfocan en mejorar la especificidad del reconocimiento de pacientes con mayor probabilidad de morir a expensas de una menor sensibilidad para identificar pacientes con una infección complicada, con alto riesgo de desarrollar disfunciones orgánicas y de tener un mal desenlace<sup>31,32</sup>. Este último escenario puede ser especialmente preocupante en países en vías de desarrollo, como los de Latinoamérica, donde el grave problema sigue siendo la baja sensibilidad para la detección de la sepsis y no la especificidad en su diagnóstico.

## SUGERENCIAS

- Sepsis y shock séptico son emergencias médicas, una vez identificadas se debe iniciar de inmediato el Enfrentamiento Operativo de la Reanimación.
- En pacientes que presenten criterios SIRS, y sospecha de infección, iniciar de inmediato el Enfrentamiento Operativo de la Reanimación.

- En pacientes con criterios SIRS, y sospecha de infección, aplicar qSOFA o SOFA, en busca de disfunciones orgánicas, para optimizar el diagnóstico de sepsis.
- En pacientes que desarrollen disfunciones orgánicas, sin una causa clara ni criterios SIRS, sospechar sepsis e iniciar el Enfrentamiento Operativo de la Reanimación.
- No emplear SOFA o qSOFA *a priori* para la identificación de pacientes con sospecha de infección, ni para definir conductas como el inicio de la reanimación.

## ENFRENTAMIENTO OPERATIVO DE LA REANIMACIÓN

La *Surviving Sepsis Campaign* ha promovido un paquete (*bundle*) de medidas para el Enfrentamiento Operativo de la Reanimación<sup>8,33-35</sup> (Tabla 1a y 1b). El *bundle* tiene como objetivo estandarizar el cuidado inicial y asegurar que todos los pacientes reciban las intervenciones que han demostrado mejorar los desenlaces, permitiendo a la vez su manejo individualizado<sup>36,37</sup>.

### 1. DETERMINACIÓN DE LOS NIVELES PLASMÁTICOS DE LACTATO. ¿POR QUÉ ES IMPORTANTE SU MEDICIÓN?

Cuando nos enfrentamos a un paciente con sepsis es clave lograr un diagnóstico precoz y determinar si el paciente se encuentra o no hipoperfundido, es decir, si está realmente en shock, esto independiente de sus valores de presión arterial y/o el uso de drogas vasoactivas<sup>38</sup>. De hecho, aquellos pacientes sépticos, hipotensos, con requerimientos de drogas vasoactivas, pero que no desarrollan hipoperfusión, estimada a través de los niveles de lactato plasmático, tienen un bajo riesgo de morir a 28 días en comparación con aquellos pacientes que sí desarrollan hipoperfusión expresada como hiperlactatemia<sup>39,40</sup>.

La hipoperfusión tisular es el elemento central en los pacientes sépticos para establecer la gravedad, la intensidad terapéutica necesaria y el pronóstico del paciente. Por lo anterior, tanto las definiciones del año 1991 y 2001 (Sepsis-1 y 2), incorporan el lactato como un marcador central en establecer la presencia de hipoperfusión en estos pacientes<sup>19,20</sup>.

Aun cuando valores elevados de lactato pueden ser secundarios a un aumento de producción aeróbica o trastornos del aclaramiento hepático, siempre es fundamental descartar que no sea predominantemente por producción anaeróbica asociada a hipoperfusión. Es necesario insistir, que la interpretación de los valores de lactato debe acompañarse siempre de un análisis integral del paciente, considerando su perfusión clínica, estado de conciencia, diuresis, entre otros. De cualquier manera, e independientemente de la causa, tanto el primer valor de lactato desde la urgencia, como el lactato máximo, tienen un valor pronóstico muy importante como predictores de mortalidad<sup>41-44</sup>. Recientemente, un análisis de 28.150 pacientes incluidos en la base de datos de la *Surviving Sepsis Campaign*, corroboró la asociación entre la presencia de hiperlactatemia y una mayor mortalidad hospitalaria<sup>45</sup>.

Dado que no siempre existe disponibilidad para medir las concentraciones séricas de lactato, es posible utilizar el déficit de base como una alternativa a esta medición. Este índice se altera únicamente cuando el trastorno ácido-base es de origen metabólico, así en la acidosis metabólica la producción excesiva de hidrogeniones va a ocasionar el consumo de bicarbonato generando un déficit de base (DB). Recientemente, un estudio fisiológico francés documentó la utilidad del DB para identificar pacientes con hiperlactatemia. La presencia de un DB <-4 mmol/L tuvo una buena sensibilidad y especificidad para identificar pacientes con valores de lactato >3 mmol/L a su llegada a la urgencia<sup>46</sup>, situación que podría ser de ayuda en centros en que no se disponga de la determinación de lactato.

## Recomendaciones

- Medir lactato plasmático en todo paciente con sospecha de sepsis, independiente de sus valores de presión arterial (Calidad de la evidencia: Moderada).
- Los pacientes con valores de lactato elevados tienen una alta probabilidad de morir, por lo que deben ser manejados en UPC (Calidad de la evidencia: Baja).
- En caso de no disponer de la medición de lactato, se sugiere utilizar el déficit de base como una opción alternativa para estratificar la severidad de la infección (Calidad de la evidencia: Baja).

## 2. TOMAR HEMOCULTIVOS ANTES DEL INICIO DE LOS ANTIBIÓTICOS. ¿TIENE RELEVANCIA CLÍNICA?

Es importante tomar cultivos antes del inicio de la terapia antibiótica puesto que sus resultados nos pueden permitir conocer el patrón de sensibilidad de los microorganismos de la comunidad, así como de cada servicio en un hospital determinado, de modo que el esquema antibiótico empírico a emplear sea no sólo precoz, sino también adecuado, maximizando su beneficio. Adicionalmente, sus resultados servirán para ajustar el esquema iniciado según la sensibilidad del patógeno aislado, así como para permitir el desescalamiento del esquema antimicrobiano cuando corresponda<sup>5</sup>. La estrategia de desescalar oportunamente (reducir espectro y/o suspender uno o más antibióticos), ha demostrado reducir el desarrollo de resistencia bacteriana, efectos adversos y costos<sup>47</sup>.

Por esta razón, ante una sepsis o shock séptico, de origen no evidente, se recomienda tomar muestras para cultivos de todos los sitios donde exista sospecha de un foco infeccioso (vías respiratorias, orina, heridas, líquido cefalorraquídeo, sangre, secreciones) antes de iniciar o modificar un esquema antimicrobiano, ya que la esterilización de los cultivos puede ocurrir en minutos o pocas horas después de la administración de los antibióticos<sup>48</sup>. Se deben tomar al menos dos hemocultivos con un mínimo de 10 ml de sangre por cada frasco (un mayor número de muestras y un mayor volumen podrían incrementar la sensibilidad para la detección de microorganismos)<sup>49</sup>. Los hemocultivos pueden ser tomados en el mismo momento, pero de sitios diferentes de punción, y no se debe esperar a que el paciente se encuentre febril, puesto que no existe evidencia de que la presencia de fiebre mejore el rendimiento de los cultivos. Cuando el foco infeccioso no sea claro, y no sea factible excluir una infección del torrente sanguíneo asociada a dispositivos intravasculares (instalación >48 hrs), se debe obtener muestras de sangre del catéter, y en el mismo momento, tomar una muestra de sangre periférica para enviarlas a cultivo<sup>50,51</sup>. En circunstancias en que se considere el retiro del catéter venoso central, se debe enviar la punta y una muestra de sangre periférica para cultivos. Es muy relevante enfatizar que la toma de cultivos no debe retardar más de 45 minutos el inicio de la antibioticoterapia empírica. En situaciones en que dificultades logísticas impidan tomar los cultivos en forma expedita, se debe privilegiar la rápida administración de antibióticos.

## Recomendaciones

- Se recomienda tomar cultivos de todos los probables sitios de infección en pacientes en que se sospeche una sepsis o shock séptico (Calidad de la evidencia: Baja).
- La toma de cultivos siempre debe incluir al menos dos hemocultivos (Calidad de la evidencia: Baja).
- Se recomienda que la toma de cultivos no retrase más de 45 minutos la administración de la primera dosis del esquema antibiótico empírico (Calidad de la evidencia: Baja).

### 3. ADMINISTRACIÓN PRECOZ DE ANTIBIÓTICOS. ¿CUÁL ES SU REAL IMPACTO EN DESENLACES?

La administración de un esquema antibiótico apropiado, esto es un esquema con actividad contra el o los patógenos causantes de la infección, constituye una intervención prioritaria y debe iniciarse lo más pronto posible, idealmente dentro de la primera hora de sospechada o reconocida la sepsis<sup>5,52,53</sup>. Adicionalmente, se deben realizar a la brevedad todos los esfuerzos necesarios (clínica, laboratorio e imágenes) para identificar el foco de la infección y establecer rápidamente si el paciente requerirá cirugía o drenaje percutáneo para control del mismo.

Kumar y cols.<sup>54</sup> en un revelador estudio retrospectivo, observaron que por cada hora de retraso en la administración del antibiótico apropiado en pacientes con shock séptico existía una reducción significativa en las probabilidades de sobrevivir. Análisis realizados posteriormente por otros autores<sup>53,55-58</sup>, han corroborado que el principal determinante de mortalidad en pacientes con sepsis y shock séptico es el retardo en la administración de un adecuado esquema antimicrobiano.

Un metaanálisis que incluyó 11 estudios observacionales, con preocupantes deficiencias metodológicas, no logró demostrar el beneficio de la administración de antibióticos dentro de las primeras 3 horas del diagnóstico de sepsis<sup>59</sup>. No obstante, la importancia del impacto del inicio precoz de un esquema antibiótico apropiado ha sido reforzada por dos estudios publicados recientemente y que incluyeron en total 52.000 pacientes con sepsis adquirida en la comunidad admitidos en servicios de urgencia de 158 hospitales. Los investigadores de ambos estudios encontraron una

clara asociación entre el retardo en la administración de la primera dosis del esquema antibiótico empírico y un mayor riesgo de morir durante la hospitalización<sup>60,61</sup>. En este contexto, es muy relevante que los servicios clínicos de los hospitales realicen intervenciones no sólo dirigidas a mejorar la sensibilidad clínica en el reconocimiento de la sepsis, sino también orientadas a identificar y solventar las falencias en los procesos relacionados con el manejo de medicamentos, con la finalidad de evitar retrasos en la administración de los antibióticos una vez sospechada o diagnosticada la sepsis.

En los últimos años se ha documentado que una terapia combinada, esto es el empleo de dos antibióticos con mecanismos de acción diferentes, tendrían un efecto sinérgico sobre un patógeno sensible a ambos agentes, asociándose a una reducción significativa de la mortalidad en pacientes con shock séptico<sup>62-64</sup>. Sin embargo, esta estrategia no ha demostrado ser de beneficio en pacientes con bacteriemia y/o sepsis sin shock.

Por otra parte, para optimizar la efectividad de la terapia es muy importante considerar las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas (PK/PD) de las diferentes clases de antibióticos: concentración-dependientes (aminoglicósidos), tiempo-dependientes (betalactámicos), área bajo la curva-dependientes (ciprofloxacino, vancomicina), dosis de carga requerida, tiempo de infusión, uso de terapia de reemplazo renal continua, entre otras<sup>65,66</sup>. Estas consideraciones adquieren especial relevancia en el contexto de los pacientes críticos en que pueden coexistir múltiples variables que perturben significativamente las concentraciones plasmáticas de los antibióticos administrados, tales como: disfunciones orgánicas agudas (y agudas sobre crónicas), hipoalbuminemia, interacciones farmacológicas, hiperdinamia, volumen de distribución incrementado, hiperfiltración renal (ClCr  $\geq 130$  ml/min), por mencionar algunas<sup>67,68</sup>. Un aspecto muy importante es que en pacientes con sepsis y shock séptico el esquema antibiótico intravenoso empírico debe iniciarse con la máxima dosificación recomendada para cada agente, independiente de la presencia de disfunción renal. Los ajustes por esta causa, se realizan en un segundo tiempo e idealmente con medición del aclaramiento de creatinina y de acuerdo a niveles plasmáticos de antimicrobiano<sup>69-75</sup> (Tablas 2-6).

Para la selección del esquema antibiótico inicial se deben tomar en cuenta las características epidemiológicas

**TABLA 2. DOSIS DE CARGA<sup>¶</sup> DE ANTIMICROBIANO<sup>69</sup>**

Fármaco	Dosis de carga	Observaciones
Colistin <sup>¶</sup> (Colistimetato)	720 mg (9 millones UI)	Administrar en 2 h
Vancomicina	30 mg/kg	Administrar en 2 h o 10 mg/kg/h. En caso de síndrome de hombre rojo, aumentar el tiempo de administración a 3-4 h
Amikacina	30 mg/kg	Siguientes dosis de acuerdo a función renal del paciente.
Meropenem	2 g	Administrar en bolo (30 min)

<sup>¶</sup> La dosis de carga se considera la primera dosis del esquema, la siguiente dosis debe ser administrada de acuerdo a lo descrito en la Tabla 2. <sup>¶</sup> 100 mg de colistin base = 240 mg de colistimetato de sodio = 3 millones UI.

**TABLA 3. DOSIS OPTIMIZADAS DE ANTIMICROBIANOS<sup>70,71</sup>**

Fármaco	Dosis diaria	Observaciones*
Amikacina	15 -20 mg/kg /día	Control del niveles plasmáticos post-dosis.(I)
Ampicilina/Sulbactam	3 g c/6h	Primera dosis en bolo (5 min). A partir de la segunda dosis administrar en infusión 1 h.
Ceftazidima <sup>72</sup>	2 g c/8 h	Primera dosis en bolo (5 min) o infusión de 30 min. Si la estabilidad lo permite administrar en infusión 4 h o más.
Ceftriaxona	1 -2g c/12h	Considerar dosis de 1 g c/8h en pacientes hiperfiltradores (ClCr ≥130 ml/min). Se sugiere preferir intervalos de administración cada 8-12h.
Clindamicina	900 mg c/8h	Dosis en contexto de sospecha de shock tóxico por estreptococo.
Cloxacilina	2g c/4 h	Tiempo Infusión 1 h.
Colistin (Colistimetato)	240 mg c/8h (3 millones UI)	Inicio de dosis de mantención a las 12 h después de la dosis de carga. Administrar en 1 h.
Daptomicina	10 mg/kg/día	Tiempo infusión 30 min. No utilizar si existe sospecha de foco pulmonar.
Imipenem	1g c/6h	Administrar en 2 h. Si el paciente pesa menos de 70 kg, se sugiere dosis de 500 c/6h.
Levofloxacino	750 c/24h	Tiempo Infusión 1 h.
Linezolid	600 mg c/12 h	Dosis inicial en 30 min. Siguientes en 2 h.
Meropenem <sup>73</sup>	2 g c/8 h	Infusión prolongada 3 h Disminuir a 1 g c/8h a las 48 h de tratamiento.
Piperacilina/Tazobactam <sup>74,75</sup>	4.5 mg c/6h	Primera dosis en infusión de 30 min. Administrar en infusión prolongada.
Vancomicina	15 mg/kg c/12h	Administrar en 1 h.

(I) Folleto información al profesional ISP; (II) Revisar tabla de optimización amikacina; (III) Revisar tabla de optimización vancomicina.

**TABLA 4. OPTIMIZACIÓN PK/PD - INFUSIONES PROLONGADAS<sup>69</sup>**

Fármaco	Tipo de infusión	Tiempo*
Meropenem	Infusión Prolongada	3 h
Imipenem	Infusión Prolongada	2 h
Piperacilina/Tazobactam <sup>74,75</sup>	Infusión Prolongada	4 h

\*Considerar estabildades de antimicrobianos según laboratorio.

**TABLA 5. OPTIMIZACIÓN PK/PD – NIVEL PLASMÁTICO DE VANCOMICINA\***

**Estrategia de dosificación**

- Se sugiere el uso de dosis de carga (30 mg/kg) y control de niveles plasmáticos previo a la tercera dosis.
- Si el paciente no recibió dosis carga, se sugiere el control de niveles plasmáticos previo a la segunda dosis.  
Si los niveles plasmáticos de vancomicina son subterapéuticos, considerar la administración de una dosis de carga.

**Rango terapéutico**

- Considere niveles pre-dosis entre 15 ug/ml a 20 ug/ml, en caso de sospecha SAMR. De lo contrario considere niveles mayores a 10 ug/ml.
- Si existe sospecha de foco SNC considere optimizar a niveles pre-dosis en torno a 25 ug/ml.

**Recomendaciones para la obtención de la muestra:**

- Obtener muestra 30 min a 1 h antes de la administración de la dosis siguiente.
- En caso de terapia de reemplazo renal intermitente, considerar el control plasmático 2 h posterior al procedimiento.

\*Cuando exista la disponibilidad de medición de niveles plasmáticos de vancomicina.

SAMR: *Staphylococcus aureus* Meticilino Resistente.

**TABLA 6. OPTIMIZACIÓN PK/PD – NIVEL PLASMÁTICO DE AMIKACINA\***

**Primer nivel plasmático:**

- Si recibe dosis de carga monitorizar con niveles plasmáticos al finalizar la infusión a partir de la primera dosis (C<sub>max</sub>).

**Rango terapéutico**

- Considere objetivo en pacientes con función renal normal: C<sub>max</sub> 56-64 ug/ml y C<sub>min</sub> <1 ug/ml.
- Para alcanzar el objetivo terapéutico PK/PD considere la relación C<sub>max</sub>/C<sub>IM</sub>: 10-12 y AUC 0-24/MIC >80-100.

**Recomendaciones para la obtención de la muestra:**

- Obtener muestras nivel peak (C<sub>max</sub>): postérmino administración de dosis en 30 min.
- Nivel basal: muestra 6 h post dosis.
- En caso de terapia de reemplazo renal intermitente, considerar el control plasmático 2 h después del procedimiento.

\*Cuando exista la disponibilidad de medición de niveles plasmáticos de amikacina.

de los pacientes (edad, comorbilidades, inmunosupresión, uso previo de antibióticos, colonización conocida por patógenos específicos, origen comunitario o nosocomial, entre otros), los probables microorganismos involucrados y su patrón de sensibilidad, y el sitio anatómico de la infección. En pacientes con sospecha de sepsis o shock séptico, el esquema antibiótico inicial debe ser lo suficientemente amplio como para cubrir todos los eventuales patógenos responsables del cuadro clínico. La falla en acertar con el primer esquema antibiótico en esta grave condición puede reducir hasta 5 veces las probabilidades de sobrevivir<sup>76</sup>. La mayoría de los casos de sepsis y shock séptico pueden ser resueltos apropiadamente con una cobertura antibiótica de 7 a 10 días, a menos que exista un foco infeccioso no drenado, el paciente no experimente una evolución clínica satisfactoria y/o en presencia de microorganismos en sitios anatómicos de difícil erradicación.

Una vez identificado el foco de la infección y la sensibilidad del microorganismo aislado, se debe ajustar la cobertura antibiótica en forma más específica. En los casos en que no haya sido posible identificar un agente infeccioso en los cultivos, el sitio anatómico de la infección y una evolución clínica favorable pueden ser elementos a considerar para estrechar o ajustar la cobertura antibiótica. En aquellas situaciones en que se establezca como diagnóstico definitivo una causa no infecciosa del cuadro clínico, se debe suspender la terapia antibiótica<sup>5</sup>. La conducta de estrechar el espectro antibiótico o desescalar con el resultado final de los cultivos o ante una evolución clínica favorable, ha demostrado ser segura en pacientes críticos<sup>77,78</sup>. En la actualidad el empleo de algunos biomarcadores como la procalcitonina puede ser de utilidad para apoyar la decisión clínica de acortar la duración o suspender el tratamiento antibiótico<sup>79-82</sup>.

## Recomendaciones

- Se recomienda que la primera dosis del esquema empírico, de cada uno de los antibióticos, sea administrada dentro de la primera hora de sospechada o reconocida una sepsis o shock séptico (Calidad de la evidencia: Moderada).
- Se recomienda iniciar un esquema antibiótico de amplio espectro para todos los focos y microorganismos potencialmente involucrados en la infección (Calidad de la evidencia: Moderada).

- Se recomiendan estrategias de dosificación y administración, en base a las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de las diferentes drogas, que permitan la optimización de la terapia (Calidad de la evidencia: Baja).
- Para pacientes con shock séptico se sugiere una terapia antibiótica combinada, usando fármacos con diferente mecanismo de acción para el patógeno sospechado (Calidad de la evidencia: Baja).
- Se recomienda evaluar diariamente el esquema antibiótico inicial y ajustar (desescalar) la cobertura según el microorganismo aislado y/o evolución clínica del paciente (Calidad de la evidencia: Baja).
- Se sugiere una duración del tratamiento antibiótico de 7 a 10 días, aunque algunos casos específicos pueden requerir un curso más prolongado (Calidad de la evidencia: Baja).

## 4. PRONTA INFUSIÓN DE FLUIDOS EN PACIENTES CON HIPOTENSIÓN O HIPERLACTATEMIA >2 MMOL/L. ¿POR QUÉ ES IMPORTANTE SU ADMINISTRACIÓN OPORTUNA?

La hipovolemia relativa y/o absoluta que presentan los pacientes sépticos en las primeras horas de evolución es un elemento central en el desarrollo de hipoperfusión tisular y falla orgánica múltiple (FOM). Esta hipovolemia es multifactorial y mayormente explicada por vasoplejía, permeabilidad capilar incrementada, baja ingesta, pérdidas insensibles, entre otros. Por lo anterior, la reposición del volumen circulante efectivo constituye el pilar fundamental de esta fase aguda, con la finalidad de modular la respuesta inflamatoria y restaurar la perfusión tisular antes de que ocurra un daño irreversible<sup>83</sup>. El aporte precoz de fluidos ha demostrado mejorar significativamente parámetros macrohemodinámicos, metabólicos y la microcirculación en pacientes con sepsis<sup>84,85</sup>.

La cantidad de volumen recomendada es 30 ml/kg, es decir, aproximadamente 2 L en un adulto de 70 kg en las primeras 3 horas de la reanimación. Aun cuando esta cantidad de volumen puede ser insuficiente para algunos pacientes o excesiva para otros, es la dosis de fluidos que tiene la mayor evidencia de respaldo en la literatura, ha demostrado ser segura y se ha asociado a mejores resultados clínicos, por lo que actualmente

se acepta como una dosis de referencia en estos pacientes<sup>5,86-88</sup>.

Sin embargo, el clínico debe tener en consideración la realidad de cada paciente en particular para determinar la dosis de volumen que se entregará. Así por ejemplo, en un paciente con insuficiencia renal anúrica o insuficiente cardíaco será necesario evaluar frecuentemente su oxigenación durante la infusión de fluidos y priorizar un inicio más precoz de vasoactivos para evitar la congestión pulmonar. Por otro lado, en un paciente con sepsis de foco pulmonar con altos requerimientos de oxígeno en ventilación espontánea, también deberá considerarse como una opción priorizar la intubación para asegurar la restitución de la perfusión tisular con volumen, o bien iniciar en forma preferente el uso de vasoactivos. De cualquier forma, siempre debe existir una evaluación clínica frecuente que determine al lado de la cama del enfermo si este recupera su perfusión tisular durante el proceso de reanimación.

Al finalizar este aporte inicial de volumen (30 ml/kg), se debe detener la infusión continua de fluidos al paciente. De esta manera, se propone balancear las dosis de vasoactivos respecto de la necesidad de volumen, evitando sobrevolemizar a un paciente que recupera su perfusión tisular pero persiste vasoplégico o ya no se beneficia de fluidos para optimizar su reanimación, con la finalidad de evitar el edema intersticial responsable también del desarrollo de FOM. La determinación de la necesidad de mayores aportes de volumen debe realizarse a través del examen físico, el uso de variables fisiológicas y/o métodos de monitorización como se discute en el punto 6.

En este contexto, el fluido de elección para el inicio de la reanimación son los cristaloides (solución salina 0,9% o Ringer lactato), los mismos que tienen un menor costo y han demostrado presentar igual eficacia e incluso un mejor perfil de seguridad, en comparación al uso de coloides en esta fase<sup>89,90</sup>. En la actualidad, existe preocupación en relación al desarrollo de acidosis hiperclorémica en pacientes críticos que requieren la administración de grandes cantidades de solución salina al 0,9%. Un estudio antes-después encontró que una estrategia de fluidos restrictiva en el aporte de cloro estuvo asociada a una menor incidencia de disfunción renal aguda y necesidad de terapia de reemplazo renal<sup>91</sup>. No obstante, un estudio randomizado multicéntrico que incluyó 2.092 pacientes para el análisis de desenlaces, no pudo confirmar estos hallazgos<sup>92</sup>. En consecuencia, con

el nivel de evidencia actualmente disponible no es posible recomendar un tipo de cristaloides específico.

Los almidones son coloides sintéticos que fueron usados durante varios años como fluidos de reanimación en diferentes condiciones críticas. El estudio 6S (*Scandinavian Starch for Severe Sepsis/Septic Shock*)<sup>93</sup> publicado el año 2012, encontró mayor requerimiento de terapia de reemplazo renal y un incremento del riesgo de muerte en pacientes con sepsis severa y shock séptico al utilizar HES 130/0,42 comparado con Ringer acetato (51% vs 43%;  $p = 0,03$ ). Los mismos hallazgos fueron corroborados posteriormente por un metaanálisis<sup>94</sup>. Al momento, no existen estudios de buena calidad metodológica que hayan demostrado la seguridad del uso de gelatinas como fluidos de reanimación en pacientes con sepsis o shock séptico<sup>95</sup>.

El uso de albúmina también ha sido evaluado. El estudio SAFE (*Saline versus Albumin Fluid Evaluation*)<sup>96</sup>, mostró que era igualmente efectiva que la solución salina 0,9% para la reanimación de pacientes críticos. Un metaanálisis que comparó el uso de albúmina con otros fluidos (cristaloides o coloides) en adultos con sepsis, no encontró una reducción significativa de la mortalidad asociada a su uso<sup>97</sup>. Recientemente, el estudio ALBIOS (*Albumin Italian Outcome Sepsis*)<sup>98</sup> aleatorizó a 1.818 pacientes con sepsis severa a recibir albúmina (con un objetivo de albúmina plasmática  $\geq 3$  g/dL) o solución salina 0,9%, sin encontrar diferencias de mortalidad, disfunción de órganos, estadía en UCI, ni hospitalaria. Si bien el uso de albúmina no ha demostrado superioridad a los cristaloides en la fase inicial o avanzada de la reanimación de la sepsis o shock séptico, no se ha documentado mayor incidencia de efectos adversos ni otros problemas de seguridad con su empleo, por lo que se podría considerar en pacientes que requieran grandes cantidades de cristaloides (>3-4 litros), persistan con permeabilidad capilar incrementada y/o desarrollen hipoalbuminemia severa (<2,2 g/dL).

## Recomendaciones

- Todo paciente con sepsis debe recibir al menos 30 ml/kg de fluidos en las primeras 3 horas de reanimación (Calidad de la evidencia: Baja).
- Se recomienda el uso de cristaloides como fluidos de primera elección para la reanimación inicial de pacientes con sepsis y shock séptico (Calidad de la evidencia: Moderada).

- Se recomienda no usar almidones para la reanimación de pacientes con sepsis o shock séptico (Calidad de la evidencia: Alta).
- Se sugiere evitar la administración de gelatinas durante la reanimación inicial de la sepsis o shock séptico (Calidad de la evidencia: Baja).

## 5. INICIAR VASOPRESORES ANTE HIPOTENSIÓN QUE NO RESPONDA AL APOORTE INICIAL DE FLUIDOS.

### ¿CUÁL ES LA META DE PRESIÓN ARTERIAL Y LA DROGA DE ELECCIÓN?

Estudios fisiopatológicos han mostrado que bajo cierto nivel crítico de presión arterial la autorregulación microcirculatoria se pierde y la perfusión se hace linealmente dependiente de la presión arterial. Dunser y cols.<sup>99</sup>, reportaron que la ocurrencia de uno o más episodios de hipotensión (presión arterial media [PAM] <60 mmHg) en las primeras 24 horas de ingreso a la UCI se asocia a un riesgo de muerte 3 veces mayor. No obstante, se debe evitar establecer un objetivo de PAM excesivamente elevado, ya que se asocia a mayor utilización de vasopresores que pueden ser deletéreos para el paciente. Las altas dosis de vasopresores tienen riesgos como arritmias e isquemia mesentérica o de extremidades.

Varios estudios han documentado buenos resultados clínicos en pacientes con shock séptico en quienes se ha empleado como meta hemodinámica una PAM  $\geq 65$  mmHg<sup>86-88,100</sup>. Estudios fisiológicos no han demostrado mejoría de la microcirculación con metas más altas de PAM<sup>101</sup>. De hecho, un estudio piloto reportó que en el subgrupo de adultos mayores (>75 años) existió una asociación con menor mortalidad entre los pacientes randomizados a una meta de PAM 60-65 mmHg en comparación a 75-80 mmHg<sup>102</sup>. No obstante, algunos pacientes con hipertensión arterial crónica podrían requerir mayores niveles de PAM para asegurar una adecuada presión de perfusión a los diferentes órganos. El estudio SEPSISPAM (*Sepsis and Mean Arterial Pressure*)<sup>103</sup>, un ensayo multicéntrico y randomizado que incluyó 776 pacientes con shock séptico, evaluó el impacto de dos diferentes niveles de PAM (65-70 mmHg vs. 80-85 mmHg) sobre la mortalidad a 28 días. Los autores no encontraron reducción significativa de la mortalidad en la población global, ni en el subgrupo de enfermos con

hipertensión arterial crónica. En base a la información actualmente disponible no es posible recomendar un mayor nivel de PAM durante la reanimación del shock séptico en general, ni en pacientes con hipertensión arterial crónica en particular. En este escenario, lo recomendable es realizar un monitoreo fiable y continuo de la presión a través de una línea arterial, para determinar el nivel óptimo de PAM en forma dinámica e individualizada, evaluando en forma seriada el comportamiento de los diferentes marcadores de perfusión tisular<sup>104</sup>. Durante esta fase inicial, la morfología de la curva de presión arterial y la presión de pulso pueden proporcionar información valiosa para optimizar la reanimación.

Es importante resaltar que aunque el Enfrentamiento Operativo de la Reanimación considera el inicio de vasopresores después de finalizado el periodo de las primeras 3 horas, una proporción de pacientes requerirá la infusión de vasopresores en forma precoz, como medida de salvataje, debido a la severidad de su inestabilidad hemodinámica.

Por varias décadas ha existido un acalorado debate en relación a cuál debería ser el vasopresor de primera elección en pacientes con shock séptico. Diversos estudios han reportado resultados preocupantes en relación a dopamina, mostrándola como una droga con menor acción vasopresora, con mayor incidencia de arritmias por su acción betaadrenérgica y asociada a un peor desenlace en pacientes con shock séptico<sup>105-108</sup>. En 2010, dos estudios prospectivos randomizados que compararon dopamina con noradrenalina, y que incluyeron 252 y 1.679 pacientes respectivamente, encontraron una reducción no significativa de la mortalidad a favor de los pacientes tratados con noradrenalina. Sin embargo, ambos estudios documentaron un riesgo significativamente mayor de desarrollar arritmias supraventriculares en los pacientes que recibieron dopamina<sup>109,110</sup>. Recientemente, un metaanálisis de 11 estudios que reportaron mortalidad a 28 días, encontró que el uso de noradrenalina se asociaba a un menor riesgo de arritmias (RR 0,48) y a una reducción significativa de la mortalidad (RR 0,89) en comparación con dopamina<sup>111</sup>.

La adrenalina es un potente agonista  $\alpha$  y  $\beta$ -adrenérgico que aumenta la presión arterial al aumentar el gasto cardíaco y la resistencia vascular sistémica. La principal preocupación respecto al uso de adrenalina ha sido la potencial disminución de los flujos regionales por vasoconstricción excesiva, especialmente en el territorio esplácnico. Los estudios fisiológicos

de perfusión esplácnica han mostrado resultados contradictorios y probablemente su efecto sea variable al igual como sucede con otras drogas vasoactivas. No obstante, el análisis de los 4 estudios randomizados de mejor calidad metodológica no encontró diferencias en el riesgo de muerte al comparar noradrenalina versus adrenalina<sup>111</sup>.

En algunos pacientes con shock séptico se produce un estado de insuficiencia relativa de vasopresina, esto significa que sus niveles plasmáticos son más bajos que lo esperado para el grado de inestabilidad hemodinámica que presentan. Varios estudios pequeños han documentado incremento de la PAM y reducción de la dosis de noradrenalina con el uso de vasopresina o terlipresina, pero no existe evidencia de que su empleo mejore las probabilidades de sobrevivencia<sup>112-115</sup>.

La fenilefrina es un agonista adrenérgico  $\alpha_1$  puro que aumenta la presión arterial por vasoconstricción, su principal desventaja es que puede disminuir el gasto cardíaco por un aumento desmedido de la poscarga. En la actualidad no existen estudios de buena calidad metodológica que demuestren la seguridad del uso de fenilefrina en pacientes con shock séptico<sup>5</sup>.

## Recomendaciones

- Se recomienda que todos los pacientes con shock séptico reciban monitoreo continuo de la PAM a través de una línea arterial (Calidad de la evidencia: Baja).
- Se recomienda un objetivo de PAM 65-70 mmHg durante la fase inicial de la reanimación (Calidad de la evidencia: Moderada).
- Se recomienda noradrenalina como el vasopresor de primera elección para el manejo inicial de pacientes con shock séptico (Calidad de la evidencia: Moderada).
- En aquellas situaciones en que no se disponga de noradrenalina, se sugiere considerar el empleo de adrenalina como vasopresor de segunda elección (Calidad de la evidencia: Moderada).
- El uso de dopamina, vasopresina o terlipresina como vasopresor inicial debe quedar restringido a casos excepcionales (Calidad de la evidencia: Baja).
- No usar fenilefrina como vasopresor de primera línea en pacientes con shock séptico (Calidad de la evidencia: Baja).

## 6. EN CASO DE HIPOTENSIÓN PERSISTENTE Y/O LACTATO PLASMÁTICO >2 MMOL/L, REEVALUAR EL ESTADO DE VOLUMEN INTRAVASCULAR Y LA PERFUSIÓN TISULAR.

### ¿QUÉ HACER FRENTE A ESTE ESCENARIO?

Una proporción significativa de pacientes puede permanecer con tendencia a la hipotensión o con signos de hipoperfusión tisular pese a la administración inicial de fluidos y el uso de un vasopresor, incluso en altas dosis. En este contexto, adquiere crucial importancia la reevaluación clínica frecuente, incluyendo la evaluación seriada de la perfusión periférica (tiempo de llene capilar, diferencia de temperatura central-periférica, score de moteado)<sup>116</sup>, con la finalidad de establecer si el paciente es aún dependiente del aporte adicional de fluidos o, si por el contrario, existe un problema de contractilidad y gasto cardíaco insuficiente.

En su trabajo clásico, Rivers y cols.<sup>100</sup>, lograron demostrar que la adecuada corrección de la saturación venosa central (SvcO<sub>2</sub>) a un valor  $\geq 70\%$  durante las primeras 6 horas del diagnóstico de una sepsis o shock séptico, mediante un protocolo que incluía la administración de fluidos para una presión venosa central (PVC) 8-12 mmHg, glóbulos rojos (hematocrito  $\geq 30\%$ ), dobutamina y conexión a ventilación mecánica, podía reducir la mortalidad hospitalaria en forma significativa. Actualmente es ampliamente conocido y aceptado que los índices estáticos como la PVC no pueden predecir la respuesta hemodinámica al aporte de fluidos<sup>104</sup>. Adicionalmente, es importante considerar que aunque una SvcO<sub>2</sub> baja puede identificar un estado de hipodébito, no es un parámetro confiable para predecir la respuesta a fluidos<sup>117,118</sup>.

Debido a las limitaciones de los índices estáticos como la PVC, se sugiere el empleo de índices dinámicos con la finalidad de mejorar la precisión de la evaluación hemodinámica durante esta fase e identificar a los pacientes cuyo gasto cardíaco se incrementará con el aporte de fluidos. Los índices dinámicos más empleados son la prueba de elevación de las extremidades inferiores, desafíos con fluidos y medición directa de la respuesta del volumen sistólico u observación de la variabilidad de la presión sistólica, presión de pulso o mediante la determinación de los cambios del volumen sistólico ante la variación de la presión intratorácica inducida por la ventilación mecánica<sup>119</sup>. Sin embargo, datos multinacionales recientes muestran que siguen existiendo

importantes barreras y limitaciones para su aplicación en la práctica clínica cotidiana<sup>120</sup>.

Recientemente, 3 estudios randomizados multicéntricos no pudieron demostrar una reducción de la mortalidad con la estrategia implementada en el protocolo de Rivers, aunque estos ensayos tuvieron características distintas al estudio original e incluyeron pacientes con menor gravedad<sup>86-88</sup>. Un metaanálisis con los datos individuales de los pacientes incluidos en estos 3 estudios confirmó los resultados previos<sup>121</sup>. Los protocolos de estos últimos estudios compararon la PVC contra el empleo de variables clínicas para la administración de fluidos durante la reanimación inicial, sin evidenciarse diferencias en las probabilidades de sobrevida como se mencionó anteriormente. No obstante, en ninguno de los estudios se documentó riesgo o daño asociado a la medición de la PVC o SvcO<sub>2</sub>. En este contexto, ya que la PVC y la SvcO<sub>2</sub> son mediciones seguras y de fácil acceso, cuando se encuentra disponible un catéter venoso central, todavía podrían ser consideradas como elementos complementarios durante la reanimación inicial<sup>5</sup>.

En los últimos años el empleo de la ultrasonografía cardiovascular en las UPC ha cobrado especial relevancia debido a su potencial para evaluar tanto la respuesta al aporte de fluidos durante la reanimación inicial como para detectar disfunción miocárdica asociada a la sepsis y esclarecer el perfil hemodinámico de los pacientes (hiperdinámico o hipodinámico)<sup>122</sup>. En ausencia de un incremento del volumen sistólico ante el aporte de fluidos, continuar con su administración no contribuirá a la estabilización del paciente y se puede asociar a efectos adversos<sup>123,124</sup>. En caso de confirmarse la existencia de alteraciones de la contractilidad y un gasto cardíaco insuficiente asociado a hipoperfusión tisular, se debe considerar la adición de un inótropro<sup>5</sup>. La evidencia que respalda el potencial beneficio del uso de inótropos en shock séptico hipodinámico proviene únicamente de estudios fisiológicos. No existen estudios clínicos, randomizados controlados con placebo, que hayan evaluado el impacto de la administración de inótropos en la sobrevida de estos pacientes. La dobutamina fue el inótropro de primera línea en los estudios más importantes y no se documentó un incremento de la mortalidad asociado a su uso<sup>86-88,100</sup>. No obstante, es recomendable que la dobutamina sea usada estableciendo *a priori* los objetivos de eficacia y los parámetros de seguridad a monitorear. En pacientes con shock séptico

no asociado a un estado de hipodébito, pero con signos de hipoperfusión persistente, pese a la administración de fluidos y vasopresores, el empleo de dobutamina continúa siendo controversial<sup>125,126</sup>.

El empleo de otros inótropos (milrinona y levosimendán) en este escenario ha sido aun menos estudiado. Si bien un ensayo fase II, prospectivo randomizado monocéntrico, documentó algunos resultados prometedores con la administración de milrinona, estos hallazgos deberían ser considerados por ahora como preliminares<sup>127</sup>. Por el contrario, un estudio prospectivo randomizado doble ciego que comparó levosimendán contra placebo, no demostró mejoría de las disfunciones orgánicas ni reducción de la mortalidad en pacientes con shock séptico. Adicionalmente, los pacientes que recibieron levosimendán presentaron una incidencia significativamente mayor de arritmias supraventriculares<sup>128</sup>. Sin embargo, es importante resaltar que en este estudio los pacientes fueron asignados a recibir levosimendán en forma aleatoria y no en el contexto de un gasto cardíaco insuficiente.

Por otra parte, en relación a la transfusión de glóbulos rojos durante la fase inicial de la reanimación, los estudios más recientes han demostrado la seguridad de rangos más bajos de hemoglobina (7,0-7,5 mg/dL) en pacientes con shock séptico<sup>87,129</sup>. Sin embargo, es importante señalar que estos estudios no incluyeron pacientes con infarto agudo al miocardio en evolución, hipoxemia severa ni hemorragia aguda.

## Recomendaciones

- Se recomienda que el aporte adicional de fluidos sea guiado por una evaluación clínica seriada del estado hemodinámico y de la perfusión tisular (Calidad de la evidencia: Baja).
- Se recomienda el uso de índices dinámicos para la evaluación de la respuesta a fluidos y el uso de ultrasonografía cardiovascular para establecer el tipo de shock cuando la evidencia clínica no sea concluyente (Calidad de la evidencia: Baja).
- En pacientes con disfunción miocárdica e hipodébito, el inótropro de primera elección es dobutamina (Calidad de la evidencia: Baja).
- En pacientes seleccionados o frente a efectos adversos asociados al uso de dobutamina, se puede considerar el empleo de milrinona (Calidad de la evidencia: Baja).

- Se recomienda transfundir glóbulos rojos sólo cuando el nivel de hemoglobina sea inferior a 7 mg/dL, en ausencia de infarto agudo al miocardio, hipoxemia severa o hemorragia aguda (Calidad de la evidencia: Alta).

## 7. REEVALUAR LOS NIVELES PLASMÁTICOS DE LACTATO EN CASO DE HABER ESTADO ELEVADOS AL INICIO.

### ¿CUÁL ES LA UTILIDAD DE SU MEDICIÓN SERIADA?

La hipoperfusión tisular del paciente séptico es central en el desarrollo de FOM y en los malos resultados clínicos, particularmente cuando ésta se mantiene en el tiempo. Por lo anterior, el lactato plasmático no sólo es útil como marcador de hipoperfusión tisular y gravedad al momento del diagnóstico de la sepsis, sino que también puede ser utilizado para evaluar la respuesta a nuestras intervenciones en el tiempo. De hecho, la literatura nos muestra que, a diferencia de otros marcadores de gravedad en la sepsis, el lactato no sólo es un excelente marcador pronóstico, sino que además puede utilizarse como una meta de reanimación.

Durante los últimos años se han desarrollado protocolos que demuestran que aquellos pacientes en los cuales se toman las medidas terapéuticas necesarias para disminuir los niveles de lactato tienen una mejor tasa de supervivencia respecto de aquellos que se reaniman sin utilizar esta meta. En mayor detalle,

Nguyen y cols.<sup>130</sup>, en un análisis pos hoc observaron que los pacientes con reducción de lactato  $\geq 10\%$  en las primeras 6 horas de reanimación tuvieron una mayor supervivencia. Jones y cols.<sup>131</sup>, mediante un estudio de no inferioridad compararon una reanimación precoz guiada por metas orientadas a normalizar la  $SvcO_2$  versus alcanzar una disminución del lactato venoso  $\geq 10\%$ . El estudio demostró que ambas intervenciones fueron equivalentes en términos de supervivencia hospitalaria. En otro estudio randomizado multicéntrico<sup>132</sup>, desarrollado en pacientes críticos que ingresaron con hiperlactatemia ( $>3$  mmol/L), los autores encontraron que una estrategia de reanimación inicial dirigida a reducir los niveles de lactato arterial  $\geq 20\%$  cada 2 horas durante las primeras 8 horas de estadía en la UCI, redujo las disfunciones orgánicas evaluadas a las 72 horas y la mortalidad hospitalaria ajustada por factores de riesgo. Un metanálisis de 4 estudios randomizados que incluyó 548 pacientes, encontró que una reanimación inicial guiada por disminución de lactato se asoció a una reducción en el riesgo de muerte<sup>133</sup>. Recientemente, dos nuevos estudios randomizados han corroborado estos resultados<sup>134,135</sup>.

### Recomendación

- Se recomienda la medición seriada de los niveles de lactato plasmático para guiar la fase inicial de la reanimación de pacientes con sepsis y shock séptico (Calidad de la evidencia: Moderada).

## REFERENCIAS

1. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001; 29: 1303-10.
2. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The Epidemiology of Sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003; 348: 1546-54.
3. Silva E, Pedro Mde A, Sogayar AC, et al. Brazilian Sepsis Epidemiological Study (BASES study). *Crit Care* 2004; 8: R251-60.
4. Dougnac A, Mercado M, Cornejo R, et al. Prevalencia de sepsis grave en las Unidades de Cuidado Intensivo. Primer estudio nacional multicéntrico. *Rev Med Chil* 2007; 135: 620-30.
5. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med* 2017; 43: 304-77.
6. Qaseem A, Snow V, Owens DK, et al. The Development of Clinical Practice Guidelines and Guidance Statements of the American College of Physicians: Summary of Methods. *Ann Intern Med* 2010; 153: 194-99.
7. Ferrer R, Artigas A, Levy MM, et al. Improvement in process of care and outcome after a multicenter severe sepsis educational program in Spain. *JAMA* 2008; 299: 2294-303.
8. Levy MM, Dellinger RP, Townsend SR, et al. The Surviving Sepsis Campaign: results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis. *Crit Care Med* 2010; 38: 367-74.
9. Jeon K, Shin TG, Sim MS, et al. Improvements in compliance with resuscitation bundles and achievement of end points after an educational program on the management of severe sepsis and septic shock. *Shock* 2012; 37: 463-67.
10. 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.
11. 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: 1620-28.
12. Cohen J. The immunopathogenesis of sepsis. *Nature* 2002; 420: 885-91.
13. Hotchkiss R, Karl I. The Pathophysiology and Treatment of Sepsis. *N Engl J Med* 2003; 348: 138-50.
14. Annane D, Bellissant E, Cavaillon JM. Septic Shock. *Lancet* 2005; 365: 63-78.
15. Remick D. Pathophysiology of Sepsis. *Am J Pathol* 2007; 170: 1435-44.
16. Angus D, Van der Poll T. Severe Sepsis and Septic Shock. *N Engl J Med* 2013; 369: 840-51.
17. Assunção M, Akamine N, Cardoso GS, et al. Survey on physicians' knowledge of sepsis: do they recognize it promptly? *J Crit Care* 2010; 25: 545-52.
18. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016; 315: 801-10.
19. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* 1992; 101: 1644-55.
20. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003; 31: 1250-56.
21. Kaukonen K-M, Bailey M, Pilcher D, et al. Systemic Inflammatory Response Syndrome Criteria in Defining Severe Sepsis. *N Engl J Med* 2015; 372: 1629-38.
22. Sprung C, Schein R and Balk R. The new sepsis consensus definitions: the good, the bad and the ugly. *Intensive Care Med* 2016; 42: 2024-26.
23. Simpson S. New Sepsis Criteria. A Change we should not make. *Chest* 2016; 149: 1117-18.
24. Hernández G, Machado F, Ospina-Tascón G. Defining Septic Shock. *JAMA* 2016; 26: 454-55.
25. Finkelsztain E, Jones D, Ma K, et al. Comparison of qSOFA and SIRS for predicting adverse outcomes of patients with suspicion of sepsis outside the intensive care unit. *Crit Care* 2017; 21: 73.
26. Freund Y, Lemachatti N, Krastinova E. Prognostic Accuracy of Sepsis-3 Criteria for In-Hospital Mortality Among Patients with Suspected Infection Presenting to the Emergency Department. *JAMA* 2017; 317: 301-08.
27. Machado F, Nsutebu E, Abdulaziz S, et al. Sepsis 3 from the perspective of clinicians and quality improvements initiatives. *J Crit Care* 2017; 40: 315-17.
28. Reinhart K, Daniels R, Kissoon N, et al. Recognizing Sepsis as a Global Health Priority- a WHO Resolution. *N Engl J Med* 2017; 377: 414-17.
29. Lamontagne F, Harrison D, Rowan K. qSOFA for Identifying Sepsis among patients with infection. *JAMA* 2017; 317: 267-68.
30. Sterling SA, Puskarich MA, Glass AF, et al. The Impact of the Sepsis-3 Septic Shock Definition on Previously Defined Septic Shock Patients. *Crit Care Med* 2017; 45: 1436-42.
31. Williams JM, Greenslade JH, McKenzie JV, et al. Systemic Inflammatory Response Syndrome, Quick Sequential Organ Function Assessment, and Organ Dysfunction: Insights From a Prospective Database of ED Patients With Infection. *Chest* 2017; 151: 586-96.
32. Fang X, Wang Z, Yang J, et al. Clinical Evaluation of Sepsis-1 and Sepsis-3 in the ICU. *Chest* 2017 [Epub ahead of print].
33. 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(Suppl.): S595-97.
34. Gao F, Melody T, Daniels DF, et al. The impact of compliance with 6-hour and 24-hour sepsis bundles on hospital mortality in patients with severe sepsis: a prospective observational study. *Crit Care* 2005; 9: 764-70.
35. Nguyen HB, Corbett SW, Steele R, et al. Implementation of a bundle of quality indicators for the early management of severe sepsis and septic shock is associated with decreased mortality. *Crit Care Med* 2007; 35: 1105-12.
36. Romero CM. Seguridad y Calidad en Medicina Intensiva. *Med Intensiva* 2009; 33: 346-52.
37. 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.
38. Hernández G, Bruhn A, Castro R, Regueira T. The holistic view on perfusion monitoring in septic shock. *Curr Opin Crit Care* 2012; 18: 280-86.
39. Hernández G, Castro R, Romero CM, de la Hoz C, Angulo D, Aranguiz I, et al. Persistent sepsis-induced hypotension without hyperlactatemia: Is it really septic shock? *J Crit Care* 2011; 26: 435e9-e14.
40. Sterling SA, Puskarich MA, Shapiro NI, et al. Characteristics and outcomes of patients with vasoplegic versus tissue dysoxic septic shock. *Shock* 2013; 40: 11-4.
41. Bakker J, Coffernils M, Leon M, et al. Blood lactate levels are superior to oxygen-derived variables in predicting outcome in human septic shock. *Chest* 1991; 99: 956-62.

42. Mikkelsen ME, Miltiades AN, Gaieski DF, et al. Serum lactate is associated with mortality in severe sepsis independent of organ failure and shock. *Crit Care Med* 2009; 37: 1670-77.
43. Puskarich MA, Trzeciak S, Shapiro NI, et al. Outcomes of patients undergoing early sepsis resuscitation for cryptic shock compared with overt shock. *Resuscitation* 2011; 82: 1289-93.
44. Thomas-Rueddel DO, Poidinger B, Weiss M, et al. Hyperlactatemia is an independent predictor of mortality and denotes distinct subtypes of severe sepsis and septic shock. *J Crit Care* 2015; 30: 439.e1-6.
45. 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: 567-73.
46. Montassier E, Batard E, Segard J, et al. Base excess is an accurate predictor of elevated lactate in ED septic patients. *Am J Emerg Med* 2012; 30: 184-87.
47. 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: 443-49.
48. 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: 790-97.
49. Cockerill FR 3rd, Wilson JW, Vetter EA, et al. Optimal testing parameters for blood cultures. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 1724-30.
50. Guembe M, Rodríguez-Crêixems M, Sánchez-Carrillo C, et al. How many lumens should be cultured in the conservative diagnosis of catheter-related bloodstream infections? *Clin Infect Dis* 2010; 50: 1575-79.
51. Cuellar-Rodríguez J, Connor D, Murray P, et al. Discrepant results from sampling different lumens of multilumen catheters: the case for sampling all lumens. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2014; 33: 831-35.
52. Paul M, Shani V, Muchtar E, Kariv G, et al. Systematic review and meta-analysis of the efficacy of appropriate empiric antibiotic therapy for sepsis. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54: 4851-63.
53. Garnacho-Montero J, Gutiérrez-Pizarra A, et al. Adequate antibiotic therapy prior to ICU admission in patients with severe sepsis and septic shock reduces hospital mortality. *Crit Care* 2015; 19: 302.
54. 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: 1589-96.
55. Ferrer R, Artigas A, Suarez D, et al. Effectiveness of treatments for severe sepsis: a prospective, multicenter, observational study. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 861-66.
56. 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: 1045-53.
57. Barochia AV, Cui X, Vitberg D, et al. Bundled care for septic shock: An analysis of clinical trials. *Crit Care Med* 2010; 38: 668-78.
58. 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: 1749-55.
59. Sterling SA, Miller WR, Pryor J, et al. The Impact of Timing of Antibiotics on Outcomes in Severe Sepsis and Septic Shock: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Med* 2015; 43: 1907-15.
60. Seymour CW, Kahn JM, Martin-Gill C, et al. Delays From First Medical Contact to Antibiotic Administration for Sepsis. *Crit Care Med* 2017; 45: 759-65.
61. Seymour CW, Gesten F, Prescott HC, et al. Time to Treatment and Mortality during Mandated Emergency Care for Sepsis. *N Engl J Med* 2017; 376: 2235-44.
62. Kumar A, Zarychanski R, Light B, et al. Early combination antibiotic therapy yields improved survival compared with monotherapy in septic shock: a propensity-matched analysis. *Crit Care Med* 2010; 38: 1773-85.
63. Kumar A, Safdar N, Kethireddy S, Chateau D. 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: 1651-64.
64. Díaz-Martín A, Martínez-González ML, Ferrer R, et al. 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.
65. Roberts JA, Lipman J. Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient. *Crit Care Med* 2009; 37: 840-51.
66. Vincent JL, Bassetti M, François B, et al. Advances in antibiotic therapy in the critically ill. *Crit Care* 2016; 20: 133.
67. Roberts JA, Paul SK, Akova M, et al. DALL: defining antibiotic levels in intensive care unit patients: are current -lactam antibiotic doses sufficient for critically ill patients? *Clin Infect Dis* 2014; 58: 1072-83.
68. Roberts JA, Abdul-Aziz MH, Davis JS, et al. Continuous versus Intermittent -Lactam Infusion in Severe Sepsis. A Meta-analysis of Individual Patient Data from Randomized Trials. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 194: 681-91.
69. Tängdén T, Ramos Martín V, Felton TW, et al. The role of infection models and PK/PD modelling for optimising care of critically ill patients with severe infections. *Intensive Care Med* 2017; 43: 1021-32.
70. Udy AA, Roberts JA, Shorr AF, et al. Augmented renal clearance in septic and traumatized patients with normal plasma creatinine concentrations: identifying at-risk patients. *Crit Care* 2013; 17: R35.
71. Akers KS, Niece KL, Chung KK, et al. Modified augmented renal clearance score predicts rapid piperacillin and tazobactam clearance in critically ill surgery and trauma patients. *J Trauma Acute Care Surg* 2014; 77: S163-70.
72. Muller AE, Punt N, Mouton JW. Optimal exposures of ceftazidime predict the probability of microbiological and clinical outcome in the treatment of nosocomial pneumonia. *J Antimicrob Chemother* 2013; 68: 900-06.
73. Crandon JL, Ariano RE, Zelenitsky SA, Nicasio AM, Kuti JL, Nicolau DP. Optimization of meropenem dosage in the critically ill population based on renal function. *Intensive Care Med* 2011; 37: 632-38.
74. 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: 357-63.
75. Patel N, Scheetz MH, Drusano GL, Lodise TP. Identification of optimal renal dosage adjustments for traditional and extended-infusion piperacillin-tazobactam dosing regimens in hospitalized patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54: 460-65.
76. Kumar A, Ellis P, Arabi Y, et al. Initiation of inappropriate antimicrobial therapy results in a fivefold reduction of survival in human septic shock. *Chest* 2009; 136: 1237-48.
77. Garnacho-Montero J, Gutiérrez-Pizarra A, et al. De-escalation of empirical therapy is associated with lower mortality in patients with severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 2014; 40: 32-40.

78. Tabah A, Cotta MO, Garnacho-Montero J, et al. A Systematic Review of the Definitions, Determinants, and Clinical Outcomes of Antimicrobial De-escalation in the Intensive Care Unit. *Clin Infect Dis* 2016; 62: 1009-17.
79. Bouadma L, Luyt CE, Tubach F, et al. Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 375: 463-74.
80. Hohn A, Schroeder S, Gehrt A, et al. Procalcitonin-guided algorithm to reduce length of antibiotic therapy in patients with severe sepsis and septic shock. *BMC Infect Dis* 2013; 13: 158.
81. Prkno A, Wacker C, Brunkhorst FM, Schlattmann P. 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.
82. 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: 819-27.
83. Rivers EP, Jaehne AK, Eichhorn-Wharry L, et al. Fluid therapy in septic shock. *Curr Opin Crit Care* 2010; 16: 297-308.
84. Ospina-Tascon G, Neves AP, Occhipinti G, et al. Effects of fluids on microvascular perfusion in patients with severe sepsis. *Intensive Care Med* 2010; 36: 949-55.
85. Pottecher J, Derudder S, Teboul JL, et al. Both passive leg raising and intravascular volume expansion improve sublingual microcirculatory perfusion in severe sepsis and septic shock patients. *Intensive Care Med* 2010; 36: 1867-74.
86. Peake SL, Delaney A, Bailey M, et al. Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. *N Engl J Med* 2014; 371: 1496-506.
87. 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: 1683-93.
88. Mouncey PR, Osborn TM, Power GS, et al. Trial of early, goal-directed resuscitation for septic shock. *N Engl J Med* 2015; 372: 1301-11.
89. Perel P, Roberts I, Ker K. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; CD000567.
90. Rochwerg B, Alhazzani W, Sindi A, et al. Fluid resuscitation in sepsis: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med* 2014; 161: 347-55.
91. 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: 1566-72.
92. Young P, Bailey M, Beasley R, et al. 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: 1701-10.
93. Perner A, Haase N, Guttormsen AB, et al. Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *N Engl J Med* 2012; 367: 124-34.
94. 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.
95. 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.
96. Finfer S, Bellomo R, Boyce N, et al. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med* 2004; 350: 2247-56.
97. Patel A, Laffan MA, Waheed U, Brett SJ. 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.
98. Caironi P, Tognoni G, Masson S, et al. Albumin replacement in patients with severe sepsis or septic shock. *N Engl J Med* 2014; 370: 1412-21.
99. Dünser MW, Takala J, Ulmer H, et al. Arterial blood pressure during early sepsis and outcome. *Intensive Care Med* 2009; 35: 1225-33.
100. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001; 345: 1368-77.
101. Dubin A, Pozo MO, Casabella CA, et al. Increasing arterial blood pressure with norepinephrine does not improve microcirculatory blood flow: a prospective study. *Crit Care* 2009; 13: R92.
102. Lamontagne F, Meade MO, Hébert PC, et al. Higher versus lower blood pressure targets for vasopressor therapy in shock: a multicentre pilot randomized controlled trial. *Intensive Care Med* 2016; 42: 542-50.
103. Asfar P, Meziani F, Hamel JF, et al. High versus low blood-pressure target in patients with septic shock. *N Engl J Med* 2014; 370: 1583-93.
104. 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: 1795-815.
105. Martin C, Papazian L, Perrin G, et al. Norepinephrine or dopamine for the treatment of hyperdynamic septic shock? *Chest* 1993; 103: 1826-31.
106. Levy B, Dusang B, Annane D, et al. Cardiovascular response to dopamine and early prediction of outcome in septic shock: a prospective multiple-center study. *Crit Care Med* 2005; 33: 2172-77.
107. Sakr Y, Reinhart K, Vincent JL, et al. Does dopamine administration in shock influence outcome? Results of the Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients (SOAP) Study. *Crit Care Med* 2006; 34: 589-97.
108. Boulain T, Runge I, Bercault N, et al. Dopamine therapy in septic shock: detrimental effect on survival? *J Crit Care* 2009; 24: 575-82.
109. Patel GP, Grahe JS, Sperry M, et al. Efficacy and safety of dopamine versus norepinephrine in the management of septic shock. *Shock* 2010; 33: 375-80.
110. De Backer D, Biston P, Devriendt J, et al. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med* 2010; 362: 779-89.
111. 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.
112. 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.
113. Russell JA, Walley KR, Singer J, et al. Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. *N Engl J Med* 2008; 358: 877-87.
114. 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.
115. Gordon AC, Mason AJ, Thirunavukkarasu N, et al. Effect of Early Vasopressin vs Norepinephrine on Kidney Failure in Patients With Septic Shock: The VANISH Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016; 316: 509-18.
116. van Genderen ME, van Bommel J, Lima A. Monitoring peripheral perfusion in critically ill patients at the bedside. *Curr Opin Crit Care* 2012; 18: 273-79.

117. Teboul JL, Hamzaoui O, Monnet X. SvO<sub>2</sub> to monitor resuscitation of septic patients: let's just understand the basic physiology. *Crit Care* 2011; 15: 1005.
118. Romero CM, Luengo C, Tobar E, et al. Central venous saturation in septic shock: co-oximetry vs gasometry. *Am J Emerg Med* 2014; 32: 1275-77.
119. Monnet X, Marik P, Teboul JL. Passive leg raising for predicting fluid responsiveness: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2016; 42: 1935-47.
120. Cecconi M, Hofer C, Teboul JL, et al. Fluid challenges in intensive care: the FENICE study: A global inception cohort study. *Intensive Care Med* 2015; 41: 1529-37.
121. Rowan KM, Angus DC, Bailey M, et al. Early, Goal-Directed Therapy for Septic Shock - A Patient-Level Meta-Analysis. *N Engl J Med* 2017; 376: 2223-34.
122. Guérin L, Vieillard-Baron A. The Use of Ultrasound in Caring for Patients with Sepsis. *Clin Chest Med* 2016; 37: 299-307.
123. Murphy CV, Schramm GE, Doherty JA, et al. The importance of fluid management in acute lung injury secondary to septic shock. *Chest* 2009; 136: 102-09.
124. Boyd JH, Forbes J, Nakada TA, et al. Fluid resuscitation in septic shock: a positive fluid balance and elevated central venous pressure are associated with increased mortality. *Crit Care Med* 2011; 39: 259-65.
125. De Backer D, Creteur J, Dubois MJ, et al. The effects of dobutamine on microcirculatory alterations in patients with septic shock are independent of its systemic effects. *Crit Care Med* 2006; 34: 403-08.
126. Hernández G, Bruhn A, Luengo C, et al. Effects of dobutamine on systemic, regional and microcirculatory perfusion parameters in septic shock: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. *Intensive Care Med* 2013; 39: 1435-43.
127. Wang Z, Wu Q, Nie X, et al. Combination therapy with milrinone and esmolol for heart protection in patients with severe sepsis: a prospective, randomized trial. *Clin Drug Investig* 2015; 35: 707-16.
128. Gordon AC, Perkins GD, Singer M, et al. Levosimendan for the Prevention of Acute Organ Dysfunction in Sepsis. *N Engl J Med* 2016; 375: 1638-48.
129. Holst LB, Haase N, Wetterslev J, et al. Lower versus higher hemoglobin threshold for transfusion in septic shock. *N Engl J Med* 2014; 371: 1381-91.
130. Nguyen HB, Rivers EP, Knoblich BP, et al. Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004; 32: 1637-42.
131. Jones AE, Shapiro NI, Trzeciak S, et al. Lactate clearance vs central venous oxygen saturation as goals of early sepsis therapy: a randomized clinical trial. *JAMA* 2010; 303: 739-46.
132. Jansen TC, van Bommel J, Schoonderbeek FJ, et al. Early lactate-guided therapy in intensive care unit patients: a multicenter, open-label, randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182: 752-61.
133. 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: 1862-63.
134. Lyu X, Xu Q, Cai G, et al. Efficacies of fluid resuscitation as guided by lactateclearance rate and central venous oxygen saturation in patients with septic shock. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2015; 95: 496-500.
135. Zhou X, Liu D, Su L, et al. Use of stepwise lactate kinetics-oriented hemodynamic therapy could improve the clinical outcomes of patients with sepsis-associated hyperlactatemia. *Crit Care* 2017; 21: 33.