

Sociedades Científicas Participantes



Bajo el auspicio de:



[www.codigosepsis.com](http://www.codigosepsis.com)

**Recomendaciones**

Coordinador:

Dr. M. Borges Sá

Secretarios:

Dr. F.J. Candel González

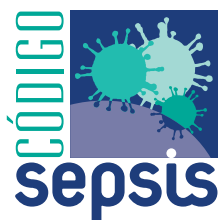
Dr. R. Ferrer Roca

Dr. P. Vidal Cortés

Dr. R. Zaragoza Crespo

Documento avalado por:





# documento de **CONSENSO**

## Recomendaciones

**C**oordinador | Dr. M. Borges Sá

**S**ecretarios | Dr. F. J. Candel González  
Dr. R. Ferrer Roca  
Dr. P. Vidal Cortés  
Dr. R. Zaragoza Crespo

**S**ociedades  
**C**ientíficas  
**P**articipantes | Asociación Española de Cirujanos (AEC)  
Asociación Española de Micología (AEM)  
Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación  
y Terapéutica del Dolor (SEDAR)  
Sociedad Española de Directivos de la Salud (SEDISA)  
Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas  
y Microbiología Clínica (SEIMC)  
Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH)  
Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH)  
Sociedad Española de Medicina de Urgencias  
y Emergencias (SEMES)  
Sociedad Española de Medicina Familiar  
y Comunitaria (semFYC)  
Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica  
y Unidades Coronarias (SEMICYUC)  
Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI)  
Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública  
e Higiene (SEMPSPH)  
Sociedad Española de Nefrología (SEN)  
Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica  
(SEPAR)  
Sociedad Española de Quimioterapia (SEQ)



Alberto Alcocer, 13, 1.º D  
28036 Madrid  
Tel.: 91 353 33 70. Fax: 91 353 33 73  
[www.imc-sa.es](http://www.imc-sa.es) • [imc@imc-sa.es](mailto:imc@imc-sa.es)

Ni el propietario del copyright, ni los patrocinadores, ni las entidades que avalan esta obra, pueden ser considerados legalmente responsables de la aparición de información inexacta, errónea o difamatoria, siendo los autores los responsables de la misma.

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo las fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información, sin permiso escrito del titular del copyright.

ISBN: 978-84-7867-282-0  
Depósito Legal: M-32153-2014

# Contenido

<b>Introducción</b> .....	5
<b>Justificación</b> .....	6
<b>Metodología</b> .....	7
<b>Recomendaciones</b> .....	9
Diagnóstico de sepsis .....	10
Criterios de disfunción orgánica (DO) .....	10
Biomarcadores (BM) .....	10
Perfusión tisular .....	10
Técnicas microbiológicas .....	12
Técnicas de imagen .....	13
Fluidoterapia .....	13
Vasopresores e inotropos .....	14
Esteroides .....	15
Soporte respiratorio .....	15
Soporte renal .....	17
Soporte metabólico-nutricional .....	17
Soporte hematológico .....	19
Tratamiento antibiótico empírico (TAE) .....	19
Tratamiento antibiótico dirigido/específico (TAD): ajuste/desescalada terapéutica, duración, monitorización, rescate .....	21
Control de foco .....	24
Técnicas de depuración de endotoxinas .....	25
Monitorización de la respuesta al tratamiento .....	26
Monitorización hemodinámica .....	32
Monitorización infecciosa .....	33
Manejo integral de la SG/SS .....	33
Organización del Código Sepsis .....	37
Limitación del soporte vital .....	37

<b>Anexos</b> .....	45
---------------------	----

<b>Anexo 1</b>	
Características farmacodinámicas y pK/pD .....	46

<b>Anexo 2</b>	
Características farmacocinéticas .....	47

<b>Anexo 3</b>	
Parámetros farmacocinéticos .....	49

<b>Anexo 4</b>	
Concentración en tejidos de difícil acceso .....	52

<b>Anexo 5</b>	
Interacciones farmacológicas .....	53

<b>Anexo 6</b>	
Tratamiento antibiótico de rescate (TAR) .....	60

<b>Bibliografía</b> .....	61
---------------------------	----

<b>Índice de autores</b> .....	84
--------------------------------	----



## Introducción

Este documento nace de la inquietud de diferentes profesionales médicos y de enfermería, de distintas especialidades, por intentar mejorar el manejo de la sepsis en nuestros respectivos hospitales y disminuir la mortalidad asociada a este proceso. Para ello han colaborado diferentes sociedades, administraciones sanitarias y profesionales de la salud, y se han generado diferentes acciones a lo largo de los últimos meses en el contexto del Código Sepsis en España. Una acción fundamental fue redactar este documento de consenso que añadiera propuestas, innovaciones y una clara visión interdisciplinar de este problema de salud pública que tiene una enorme incidencia, mortalidad, uso de recursos e importantes consecuencias sanitarias y económicas.

## Justificación

Las diferentes medidas realizadas a nivel mundial han disminuido la mortalidad relacionada con la sepsis grave y el *shock* séptico, situándola por debajo del 25% en estudios multicéntricos. Existen diferencias regionales tanto en los métodos diagnósticos como de tratamiento, por lo que, aunque las guías generales son cruciales, también lo son las locales, pues suelen ser, en muchas ocasiones, más aplicables y reproducibles. La necesidad de crear este documento en este momento fue generar un documento distinto que aportara aspectos diferenciados, tales como: un concepto más amplio de los *bundles*, aportar una visión multidisciplinar evolutiva del proceso o valorar la implantación de mecanismos organizativos, desde el proceso educativo y de formación continuada hasta cómo estructurar los diferentes modelos asistenciales y cómo medir dichos cambios a través de indicadores de calidad reproducibles y comparables entre los centros. Pero enfatizamos que SIEMPRE tenemos que INDIVIDUALIZAR todas las recomendaciones, ajustadas a la posibilidad de aplicarlas en nuestro entorno.

## Metodología

Desde la organización del Código Sepsis se ha invitado a las sociedades participantes a que recomendaran los expertos para participar en la elaboración del documento. Estos fueron distribuidos en los diferentes capítulos y apartados. Además del coordinador (MB), se han dividido estos capítulos entre cuatro secretarios (RF, RZ, JC, PV) y dos *medical writers* (AB, GH). Y fueron invitados cuatro expertos independientes (AA, JR, EB, XG) para realizar la revisión crítica del mismo. Asimismo, se ha contado con un experto metodológico (CC), que ha colaborado en la elaboración de la estructura y revisión metodológica.

La metodología utilizada fue el GRADE, pues es la más extendida y también porque es la utilizada en la mayoría de guías de sepsis o infección, como, por ejemplo, por la guía internacional más difundida e importante, que es la de la *Surviving Sepsis Campaign* (SSC). Un factor muy importante fue la participación de expertos de distintas especialidades que aportaron diferentes puntos de vista asistencial y de gestión de todo el proceso séptico.

Es importante resaltar que se trata de un documento totalmente independiente, y que ni los autores, revisores, ni la organización han recibido ningún tipo de retribución económica o de otra índole para su realización. Considerábamos este un punto crucial para que los autores, en representación de sus respectivas sociedades científicas, tuvieran total independencia de opinión para redactar con la metodología elegida las recomendaciones y sus justificaciones.



Este documento de consenso es la base científica para todo el proceso educativo del proyecto, así como el soporte para promover los cambios asistenciales y organizativos que puedan ser realizados en cada hospital. Este material educativo está a disposición de todos los médicos y enfermeras que quieran aplicarlo como proceso formativo en cada centro a través de la plataforma web. A través de los coordinadores/responsables de cada centro se podrá utilizar este material para introducir o promover mejoras del Código Sepsis en cada centro.

Un claro objetivo es que este documento de consenso sea difundido lo máximo posible por todas las sociedades participantes a través de sus respectivas webs y/o revistas, además de la plataforma web del Código Sepsis. Este documento es dinámico, ya que la intención es que cada año sea revisado por un comité redactor formado por diferentes especialistas y que las posibles modificaciones sean introducidas en el documento de consenso para su consulta.

En este documento, que será distribuido en papel y estará en la plataforma web, hemos destacado todas las recomendaciones y las principales tablas, figuras y anexos.

Lógicamente, este documento tiene muchas limitaciones, tales como no considerar los aspectos preventivos, profundizar en las dosificaciones de los antibióticos en situaciones especiales, individualizar con mayor profundidad en pacientes especiales, tales como trasplantados o neutropénicos.

# Recomendaciones



## Diagnóstico de sepsis

En la tabla I definimos los diferentes grados de sepsis, pero en los últimos años la tendencia es individualizar y evaluar cada contexto en particular más que tener criterios rígidos. Por ejemplo: dos criterios de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) más uno de disfunción orgánica (DO) para definir sepsis grave (SG), ya que muchas veces, incluso enfermos con *shock* séptico (SS) y/o disfunción multiorgánica con bacteriemia, no tienen ninguno o apenas uno de SRIS.

La sospecha o diagnóstico de SG/SS se debe considerar y descartar siempre que exista la presencia de, al menos, uno de los signos o síntomas relacionados en los criterios diagnósticos de sepsis **(1-C)**<sup>(1-10)</sup>.

## Criterios de disfunción orgánica (DO)

> Recomendamos la utilización de escalas de estratificación de gravedad y valoración pronóstica (APACHE II, SOFA) utilizadas en el paciente crítico en general, que tienen validez pronóstica y aplicación clínica en el contexto del paciente séptico **(2-A)**<sup>(11-18)</sup>.

> Sugerimos el uso de las escalas generales adaptadas (*customized*) al paciente séptico, y las escalas diseñadas para ellos en particular (PIRO) pueden ofrecer resultados más exactos **(2-B)**<sup>(12, 18-30)</sup>.

## Biomarcadores (BM)

> Recomendamos la determinación de biomarcadores de inflamación (procalcitonina -PCT-, proteína C reactiva -PCR-) en plasma o en otros fluidos corporales, pues es una herramienta que mejora el diagnóstico de la sepsis **(1-A)**<sup>(31-41)</sup>.

## Perfusión tisular

> La alteración de un marcador de perfusión tisular (lactato plasmático y/o saturaciones venosas/centrales de oxígeno -SvO<sub>2</sub>/SvcO<sub>2</sub>-) será definitiva de *shock* ante una situación clínica sugestiva, esté acompañada o no de hipotensión arterial **(1-B)**<sup>(6, 42, 43)</sup>.

**Tabla I.** Criterios diagnósticos de SRIS y sepsis

Síndrome	Criterios
<b>SRIS:</b> presencia de 2 o más de entre los siguientes	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Temperatura corporal <math>&gt; 38\text{ }^{\circ}\text{C}</math> o <math>&lt; 36\text{ }^{\circ}\text{C}</math>.</li> <li>- Frecuencia cardíaca <math>&gt; 90</math> latidos por minuto.</li> <li>- Frecuencia respiratoria <math>&gt; 20</math> por minuto o <math>\text{PaCO}_2 &lt; 32</math> mmHg.</li> <li>- Recuento de leucocitos <math>&gt; 12.000</math> por <math>\text{mm}^3</math> o <math>&lt; 4.000</math> por <math>\text{mm}^3</math> o <math>&gt; 10\%</math> de formas inmaduras.</li> </ul>
<b>Sepsis:</b> infección documentada o sospechada y alguno de entre los siguientes	<p><b>Generales</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Temperatura corporal <math>&gt; 38\text{ }^{\circ}\text{C}</math> o <math>&lt; 36\text{ }^{\circ}\text{C}</math>.</li> <li>- Hipotermia (<math>&lt; 36\text{ }^{\circ}\text{C}</math>).</li> <li>- Frecuencia cardíaca <math>&gt; 90</math> latidos por minuto.</li> <li>- Frecuencia respiratoria <math>&gt; 20</math> por minuto o <math>\text{PaCO}_2 &lt; 32</math> mmHg.</li> <li>- Edemas o balance de fluidos positivo (<math>&gt; 20</math> ml/kg en 24 horas).</li> <li>- Hiperglicemia (glucosa en plasma <math>&gt; 140</math> mg/dl o <math>7,7</math> mmol/l) en ausencia de diabetes mellitus.</li> </ul> <p><b>Variables inflamatorias</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Recuento de leucocitos <math>&gt; 12.000</math> por <math>\text{mm}^3</math> o <math>&lt; 4.000</math> por <math>\text{mm}^3</math> o <math>&gt; 10\%</math> de formas inmaduras.</li> <li>- Proteína C reactiva mayor de dos veces su valor normal.</li> <li>- Procalcitonina mayor de dos veces su valor normal.</li> </ul>
<b>Sepsis grave</b>	<p><b>Variables hemodinámicas</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hipotensión arterial (PAS <math>&lt; 90</math> mm Hg, presión arterial media <math>&lt; 70</math> mmHg o descensos en la PAS superiores a 40 mmHg).</li> </ul> <p><b>Variables de disfunción de órganos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hipoxemia arterial (<math>\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 &lt; 300</math>).</li> <li>- Daño pulmonar agudo con <math>\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 &lt; 250</math> en ausencia de neumonía como foco de infección.</li> <li>- Daño pulmonar agudo con <math>\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 &lt; 200</math> en presencia de neumonía como foco de infección.</li> <li>- Oliguria aguda (diuresis <math>&lt; 0,5</math> ml/kg/h durante al menos 2 h pese a reanimación con fluidos).</li> <li>- Creatinina <math>&gt; 2</math> mg/dl (<math>176,8</math> <math>\mu\text{mol/l}</math>) o incrementos de creatinina <math>&gt; 0,5</math> mg/dl o <math>44,2</math> <math>\mu\text{mol/l}</math>.</li> <li>- Trastornos en la coagulación (INR <math>&gt; 1,5</math> o TPTa <math>&gt; 60</math> s).</li> <li>- Íleo (ausencia de sonidos intestinales).</li> <li>- Trombocitopenia (recuento plaquetario <math>&lt; 100.000/\mu\text{l}</math>).</li> <li>- Hiperbilirrubinemia (bilirrubina total plasmática <math>&gt; 4</math> mg/dl o <math>70</math> <math>\mu\text{mol/l}</math>).</li> <li>- Bilirrubina <math>&gt; 2</math> mg/dl (<math>34,2</math> <math>\mu\text{mol/l}</math>).</li> <li>- Criterios de encefalopatía séptica: confusión, obnubilación, coma.</li> </ul> <p><b>Variables de perfusión tisular</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hiperlactacidemia (<math>&gt; 1</math> mmol/l).</li> <li>- Aumento en el tiempo de relleno capilar.</li> </ul>
<b>Shock séptico</b>	Cuadro de sepsis grave con hipotensión arterial que no responde a fluidoterapia adecuada y que requiere drogas vasopresoras.
<b>Shock séptico refractario</b>	Shock séptico de más de una 1 hora de evolución que no responde a la infusión de líquidos y/o fármacos.

- > La reanimación inicial del SS buscará la corrección de la hipoxia tisular, definida por la restauración de valores normales de marcadores globales de hipoxia tisular:  $\text{SvcO}_2 \geq 70\%$  o  $\text{SvO}_2 \geq 65\%$  y/o por la normalización de los niveles de lactato **(1-A)**<sup>(6, 42, 44-48)</sup>.
- > La guía de reanimación de pacientes sépticos mediante la monitorización del aclaramiento de lactato no ha mostrado inferioridad frente a la monitorización de la  $\text{SvcO}_2$  **(1-B)**<sup>(6, 48-50)</sup>.
- > En el momento actual, el uso del gradiente arteriovenoso de  $\text{CO}_2$  o de técnicas de microcirculación/circulación regional no ha sido explorado en el proceso de reanimación de la sepsis, por lo que no se recomienda su incorporación rutinaria en la práctica clínica **(1-B)**<sup>(6, 42, 43)</sup>.

## Técnicas microbiológicas

- > De manera precoz, ante la sospecha clínica de sepsis/SG/SS, se recomienda la toma de las muestras clínicas más apropiadas para el diagnóstico etiológico, como son la sangre y otros líquidos orgánicos habitualmente estériles, para su cultivo en medios microbiológicos, antes del inicio del tratamiento antimicrobiano **(1-C)**. Esta recomendación debe supeditarse a que la toma no conlleve un retraso excesivo (> 30-45 min) en el comienzo del tratamiento antimicrobiano empírico. La identificación de los agentes etiológicos mejorará si se obtienen un mínimo de dos sets de hemocultivos. Los cultivos de otras muestras clínicas representativas, como secreciones respiratorias, orina, heridas y otros fluidos orgánicos, deben ser cuantitativos o al menos semicuantitativos<sup>(6, 51-56)</sup>.
- > Recomendamos la realización de una antigenuria frente a *Streptococcus pneumoniae* y frente a *Legionella pneumophila* en el diagnóstico diferencial de la sepsis de origen respiratorio, principalmente de adquisición comunitaria, e individualizando en las otras situaciones **(1-B)**<sup>(56-62)</sup>.
- > Sugerimos la realización de un test rápido de *Influenza* en secreciones respiratorias cuando esta sepsis respiratoria se produzca en el periodo epidémico **(2-B)**<sup>(63, 64)</sup>.
- > Sugerimos la determinación de 1,3  $\beta$ -d-glucano **(2-B)**, mananos o anticuerpos antimanano **(2-C)** cuando la candidiasis invasiva se encuentre en el diagnóstico diferencial de la SG/SS<sup>(6, 65)</sup>.

> El empleo de técnicas moleculares rápidas podría ser de utilidad en el diagnóstico etiológico precoz de pacientes con SG/SS **(2-A)**<sup>(65-73)</sup>.

Los microorganismos aislados deben ser identificados empleando los métodos más rápidos y fiables que estén disponibles en el Laboratorio de Microbiología Clínica, comenzando con la caracterización morfológica (mediante la tinción de Gram) y bioquímica, y siguiendo con técnicas inmunológicas, de espectrometría de masas (MALDI-TOF) o basadas en la detección, amplificación y secuenciación de ácidos nucleicos. Además de su identificación, es muy importante conocer la sensibilidad in vitro del microorganismo a los antimicrobianos, realizar su tipificación epidemiológica y caracterizar sus factores de virulencia (cápsula, producción de enzimas y exotoxinas, mecanismos de resistencia, etc.)<sup>(51-73)</sup>.

## Técnicas de imagen

> Recomendamos el empleo de técnicas de imagen en todo paciente con SG/SS para facilitar la localización del foco infeccioso y, en su caso, el abordaje del mismo **(1-A)**.

## Fluidoterapia

> En pacientes con evidencia de hipoperfusión (lactato plasmático  $\geq 4$  mmol/l) o hipotensión arterial sugerimos una dosis de carga inicial (en 30-60 minutos) de 20-30 ml/kg de cristaloides (suero salino 0,9% o Ringer lactato) o 6 ml/kg de coloides, aunque hay que individualizar cada caso **(1-C)**<sup>(46)</sup>.

> En pacientes que, tras el bolo inicial, persisten con lactato elevado y/o hipotensos, la administración de fluidos intentará alcanzar los siguientes objetivos, pero sin la necesidad de seguir un protocolo rígido de actuación, basándose en la mejor práctica clínica, individualizando cada caso **(1-B)**<sup>(46-49)</sup>:

- a) Mantener una presión arterial sistólica (PAS)  $> 90$  mmHg o una presión arterial media (PAm)  $> 65$  mmHg.
- b) Mantener una diuresis  $> 0,5$  ml/kg/h.
- c) Lograr una presión venosa central (PVC)  $\geq 8$  mmHg.
- d) Mantener una  $SvcO_2 > 70\%$  o conseguir un aclaramiento de lactato  $> 10\%$  cada 2 horas no ha demostrado beneficio frente a la resucitación con fluidos y vasopresores no protocolizada basada en la buena práctica clínica.

- > Se sugiere valorar administrar “cargas” adicionales de fluidos en función de la respuesta e interrumpirlas en caso de que aparezcan signos de sobrecarga de volumen **(IND)**<sup>(48, 49)</sup>.
- > Se recomienda la resucitación con cristaloides como fluido de elección inicial **(1-B)**<sup>(6, 74, 75)</sup>.
- > Se podría valorar emplear albúmina en la resucitación de pacientes con SG/SS, individualizando cada caso **(2-C)**<sup>(76-78)</sup>.
- > Se recomienda no utilizar hidroxietilalmidones (HEA) en la resucitación de pacientes con SG/SS **(1-B)**<sup>(79-81)</sup>.

## Vasopresores e inotropos

- > Recomendamos iniciar tratamiento vasopresor para conseguir una PAm de 65-70 mmHg **(1-B)**<sup>(6, 49, 50, 82, 83)</sup>.
- > Recomendamos la noradrenalina como droga vasopresora de primera elección **(1-B)**<sup>(84)</sup>.
- > Sugerimos valorar asociar adrenalina cuando el primer fármaco vasopresor es insuficiente **(2-B)**<sup>(85-88)</sup>.
- > La vasopresina (dosis de hasta 0,03 U/min) se puede asociar a la noradrenalina para alcanzar la PAm objetivo o con la intención de disminuir la dosis de noradrenalina **(2-B)**<sup>(89, 90)</sup>.
- > Sugerimos la fenilefrina como alternativa a la noradrenalina cuando esta causa arritmias graves, cuando el gasto cardiaco (GC) es alto y la PA persistentemente baja, o como terapia de rescate cuando la combinación de vasopresor/inotropo y bajas dosis de vasopresina no logran el objetivo de la PAm **(1-C)**<sup>(91, 92)</sup>.
- > No recomendamos utilizar dosis bajas de dopamina como protección renal **(1-A)**<sup>(6, 93)</sup>.
- > Sugerimos considerar asociar dobutamina en aquellos casos en que se demuestre la presencia de bajo GC o persistencia de signos de hipoperfusión a pesar de una adecuada volemia y unas cifras normales de PA **(1-C)**<sup>(46, 94-96)</sup>.

## Esteroides

- > No recomendamos el empleo de esteroides a altas dosis en pacientes con SG/SS **(1-A)**<sup>(97-101)</sup>.
- > Sugerimos el uso de esteroides a dosis bajas en aquellos pacientes que persistan en situación de *shock* (PAm  $\leq$  65 mmHg o lactato plasmático  $\geq$  4 mmol/l  $-36$  mg/dl-) a pesar de una adecuada reposición de volumen y del empleo de vasopresores **(2-C)**<sup>(100-104)</sup>.
- > El esteroide de elección es la hidrocortisona, por vía endovenosa, a dosis bajas ( $\leq$  300 mg/día). No es necesario el empleo complementario de un mineralocorticoide (fludrocortisona) **(2-C)**<sup>(100, 101, 103, 105, 106)</sup>.
- > No es necesario realizar un test de estimulación con corticotropina (ACTH) con el fin de identificar a los pacientes que podrían beneficiarse de recibir esteroides **(2-B)**<sup>(6, 105)</sup>.
- > Una vez que el paciente no necesite vasopresores, se sugiere una retirada progresiva de los esteroides **(2-D)**<sup>(6, 100, 101, 103, 105, 107)</sup>.

## Soporte respiratorio

- > Se sugiere proporcionar aporte suplementario de oxígeno para mantener una saturación de O<sub>2</sub> (SaO<sub>2</sub>) igual o superior al 93% **(1-C)**<sup>(6, 46)</sup>.
- > No existe actualmente evidencia para recomendar la utilización de cánula nasal de alto flujo en pacientes sépticos adultos con lesión pulmonar aguda moderada-grave **(2-B)**<sup>(108, 109)</sup>.
- > No se recomienda la utilización de presión positiva continua (CPAP) en pacientes que tienen lesión pulmonar aguda inducida por sepsis (LPA-IS), incluyendo el síndrome de distrés respiratorio agudo inducido por sepsis (SDRA-IS) **(1-B)**<sup>(110)</sup>.
- > Sugerimos que la ventilación no invasiva (VNI) se puede utilizar en aquellos pacientes con SDRA-IS en los que la relación beneficio/riesgo prevista sea favorable **(2-B)**<sup>(6, 111-114)</sup>.



- > En pacientes inmunosuprimidos con insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica inducida por sepsis (IRA-IS), el uso de la VNI en la fase inicial del proceso puede ser beneficiosa para evitar la intubación orotraqueal (IOT) y reducir sus complicaciones **(2-B)**<sup>(115, 116)</sup>.
- > Sugerimos utilizar la VNI en pacientes con IRA-IS que no son candidatos a la IOT por su edad o patología preexistente **(2-B)**<sup>(117, 118)</sup>.
- > En pacientes con SDRA-IS se recomienda utilizar una estrategia ventilatoria protectora (VP) y ajustar el volumen corriente (Vt) a 6 ml/kg de peso ideal del paciente **(1-A)**<sup>(119-124)</sup>.
- > En los pacientes con SDRA-IS se recomienda la medición sistemática de la presión meseta (Pm). La Pm no debe superar (en pacientes ventilados de forma pasiva) el límite de 30 cmH<sub>2</sub>O **(1-B)**<sup>(119-124)</sup>.
- > Recomendamos aplicar presión positiva espiratoria final (PEEP) en los casos de SDRA-IS moderado-grave para evitar el colapso alveolar al final de la espiración **(1-B)**<sup>(125)</sup>.
- > Se sugiere utilizar preferentemente estrategias con niveles elevados de PEEP en pacientes con SDRA-IS moderado-grave **(2-C)**<sup>(125)</sup>.
- > Se sugiere utilizar maniobras de reclutamiento en caso de sepsis con hipoxemia grave refractaria secundaria al SDRA **(2-C)**<sup>(126)</sup>.
- > Recomendamos utilizar la maniobra del decúbito prono en los pacientes con SDRA-IS con PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ≤ 150 mmHg, siempre que se tenga experiencia en dicha práctica **(1-B)**<sup>(127, 128)</sup>.
- > Recomendamos mantener elevada la cabecera de la cama entre 30 y 45° en los pacientes sépticos sometidos a ventilación mecánica (VM), con el fin de evitar broncoaspiraciones y prevenir la neumonía asociada a VM **(1-B)**<sup>(129)</sup>.
- > Recomendamos el uso de protocolos de destete de la VM en las unidades de críticos, y evaluar la retirada de la VM, en pacientes sépticos seleccionados, mediante ensayos diarios de respiración espontánea, considerando la extubación cuando se cumplan los siguientes criterios **(1-A)**:
  1. Estar despiertos.
  2. Estabilidad hemodinámica, sin necesidad de drogas vasoactivas.

3. Ausencia de condiciones clínico-analíticas potencialmente graves.
4. No necesidad de soporte ventilatorio o PEEP elevadas.
5. Bajas necesidades de  $\text{FiO}_2$ .

> En pacientes con SDRA-IS establecido, en ausencia de signos de hipoperfusión tisular, se recomienda utilizar una estrategia conservadora en la administración de fluidos **(1-C)**<sup>(6, 130)</sup>.

## Soporte renal

> El uso de diuréticos solo estaría indicado en el fracaso renal agudo secundario a sepsis para optimizar el manejo de fluidos **(2-D)**<sup>(6, 131)</sup>.

> Recomendamos que la situación de SG/SS per se no es indicación de una técnica de depuración extrarrenal, solo se debe aplicar en aquellos pacientes que presenten fracaso renal agudo secundario **(1-A)**<sup>(6, 132)</sup>.

> Tanto las técnicas continuas de reemplazo renal como las intermitentes son equivalentes, debido a que muestran similar mortalidad a corto plazo **(2-B)**.

> Se sugiere el uso de terapias continuas en pacientes hemodinámicamente inestables para facilitar el manejo del balance de fluidos **(2-D)**<sup>(133-145)</sup>.

> No se recomienda usar dosis de ultrafiltrado mayores de 35 ml/kg/h **(1-B)**<sup>(146-150)</sup>.

## Soporte metabólico-nutricional

> Se recomienda establecer un protocolo para el manejo de glucemias en casos de SG/SS **(1-A)**. Dicho protocolo debe:

- A) Ser de aplicación a pacientes ingresados en unidades de cuidados críticos.
- B) Estar basado en la administración de infusiones de insulina intravenosa (iv).
- C) Comenzar cuando dos determinaciones consecutivas tengan valores superiores a 180 mg/dl.
- D) Tener como objetivo que las determinaciones de glucemia no superen el valor umbral de 180 mg/dl<sup>(151-156)</sup>.

> Así mismo, se establecen otras recomendaciones para incluir en dichos protocolos, con menor grado de evidencia, y dirigidas básicamente a evitar la aparición de hipoglucemias:

- A) Monitorizar valores de glucemia cada 1-2 horas hasta que estos valores sean estables y, a partir de ahí, cada 4 horas **(1-B)**.
- B) Tomar como referencia las mediciones de glucemia en sangre arterial o venosa en lugar de las obtenidas de sangre capilar **(1-B)**.
- C) Plantearse detener la perfusión de insulina iv cuando se suspenda la administración de nutrición **(1-C)**<sup>(157)</sup>.

> Al igual que en otros pacientes críticos, si el tracto gastrointestinal se mantiene íntegro, sería recomendable valorar emplear la nutrición por vía enteral (NE) sobre la parenteral (NP) **(2-A)**<sup>(158-160)</sup>.

> Se sugiere no iniciar el soporte nutricional hasta que el paciente haya sido correctamente resucitado y se encuentre en situación estable **(2-D)**<sup>(161)</sup>.

> En aquellos casos en los que no se puede utilizar la vía oral o enteral, la NP es una alternativa segura. De igual manera, si no es posible alcanzar el aporte calórico objetivo con nutrición oral/enteral, sugerimos complementar el soporte nutricional con NP **(2-D)**<sup>(162, 163)</sup>.

> Es posible que las dietas enterales enriquecidas con inmunomoduladores sean de utilidad en el tratamiento del paciente séptico **(2-C)**<sup>(164-168)</sup>.

> Se recomienda no administrar glutamina de forma precoz al paciente con SG/SS **(1-B)**. Se podría valorar su administración como suplemento en pacientes que reciben NP **(2-A)** y NE **(2-B)** una vez resuelto el cuadro de SG/SS <sup>(169-172)</sup>.

> El empleo de fórmulas de NP con ácidos grasos omega 3 puede ser beneficioso en los pacientes sépticos **(2-D)**<sup>(173-175)</sup>.

> No recomendamos suplementar de rutina la nutrición con selenio a dosis altas **(2-B)**<sup>(176-178)</sup>.

## Soporte hematológico

- > Recomendamos que la transfusión de eritrocitos se deberá llevar a cabo cuando la concentración de hemoglobina disminuya a  $< 7$  g/dl, para lograr un objetivo de concentración de hemoglobina de entre 7 y 9 g/dl en adultos, una vez que se haya resuelto la hipoperfusión tisular y en ausencia de isquemia miocárdica, hipoxemia grave, hemorragia aguda o arteriopatía coronaria isquémica **(1-B)**<sup>(179-182)</sup>.
- > En pacientes con SG/SS, en ausencia de hemorragia aparente, se sugiere que las plaquetas se administren de manera preventiva cuando los recuentos son  $\leq 10.000/\text{mm}^3$ ; así como cuando los recuentos son  $\leq 20.000/\text{mm}^3$  si el paciente presenta un riesgo significativo de hemorragia. Se recomiendan recuentos plaquetarios más elevados ( $\geq 50.000/\text{mm}^3$ ) en casos de hemorragia activa, cirugía o procedimientos invasivos **(2-D)**<sup>(183-185)</sup>.
- > No se recomienda el uso de eritropoyetina **(1-B)** para el tratamiento de la anemia en la SG/SS, ni de plasma fresco congelado **(2-D)** o antitrombina **(1-B)** para corregir las anomalías de la coagulación en las pruebas de laboratorio, en ausencia de hemorragia activa o procedimientos invasivos<sup>(6, 186)</sup>.
- > Se sugiere no utilizar de forma general inmunoglobulinas en el tratamiento de la SG/SS, aunque se puede considerar en determinados casos específicos **(2-B)**<sup>(187)</sup>.
- > En el momento actual, no se puede recomendar el empleo de terapia inmunomoduladora (administración de interferón-gamma, eliminación de inmunosupresores, administración de factor estimulante de colonias de granulocitos o granulocitos y monocitos –G-CSF o GM-CSF–) en la SG/SS **(2-C)**<sup>(188-192)</sup>.

## Tratamiento antibiótico empírico (TAE)

Incluimos en el documento de consenso los siguientes anexos:

1. Características farmacodinámicas y farmacocinéticas/farmacodinámicas (pK/pD).
2. Características farmacocinéticas.
3. Parámetros farmacocinéticos.
4. Concentración en tejidos de difícil acceso.
5. Interacciones farmacológicas.
6. Tratamiento antibiótico de rescate (TAR).

- > En los pacientes con SG/SS de cualquier origen se recomienda la administración de un TAE por vía venosa –considerando las características del paciente, del posible patógeno(s) y de la antibioticoterapia pautada– con alta probabilidad de que sea activo frente al(los) microorganismo(s) causante(s) de la infección lo antes posible, preferentemente en la primera hora tanto en la SG como en el SS **(1-B)**<sup>(193-200)</sup>.
- > En general, en los pacientes con alto riesgo de bacteriemia y en los pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos (UCI) con SG/SS, está indicado TAE precoz, pero en algunos subgrupos de enfermos (por ejemplo, quirúrgicos hemodinámicamente estables con disfunción orgánica leve) no se ha podido establecer un tiempo mínimo adecuado para el inicio del TAE, en el que se beneficien de esta recomendación **(2-B)**<sup>(197-201)</sup>.
- > Los pacientes con indicación de TAE que presenten factores de riesgo para patógenos multirresistentes potencialmente causantes del cuadro de sepsis (incluyendo infección nosocomial o relacionada con los cuidados sanitarios en ámbitos con alta prevalencia de estos patógenos, uso reciente de antibióticos selectores para los mismos, colonización previa, etc.), deben recibir un TAE con actividad frente a los mismos, en función de la epidemiología local **(2-B)**<sup>(197-200)</sup>.
- > Se sugiere considerar el TAE combinado en las siguientes situaciones con SG/SS: pacientes neutropénicos; pacientes con riesgo de sepsis por patógenos bacterianos difíciles de tratar y resistentes a múltiples fármacos, tales como *Acinetobacter* y *Pseudomonas* spp. (betalactámicos y un aminoglucósido o fluoroquinolona, y valorando la posibilidad de colistina en situaciones concretas); pacientes con SS con infecciones bacteriémicas causadas por *Streptococcus pneumoniae* (betalactámicos y macrólido); en la peritonitis secundaria con fallo multiorgánico (FMO) o terciaria; y siempre individualizar en otros casos especiales. La duración de la combinación, en general, no debe ser mayor de 5 días **(2-B)**<sup>(193, 201-211)</sup>.
- > Una insuficiente concentración del antibiótico en el lugar de la infección (una pobre penetración en el foco infeccioso) se ha asociado al fracaso terapéutico, por lo que, a la hora de seleccionar una terapia antimicrobiana (empírica, dirigida o de rescate) apropiada, se debe SIEMPRE considerar la distribución del antibiótico en el lugar de la infección **(1-C)**<sup>(212-215)</sup>.

## Tratamiento antibiótico dirigido/específico (TAD): ajuste/desescalada terapéutica, duración, monitorización, rescate <sup>(214, 216-219)</sup>

- > Sugerimos que en cuanto se conozca la etiología de la infección es necesario reevaluar el TAE para indicar el tratamiento dirigido óptimo. La evaluación de la etiología de la infección (interpretación de los resultados microbiológicos) debe realizarse valorando los criterios microbiológicos de interpretación, el tipo y calidad de la muestra, y la correlación clínica **(2-B)**.
- > Esta tarea debe realizarse conjuntamente con el Servicio de Microbiología y contando con clínicos expertos en patología infecciosa **(2-D)**.
- > Debe considerarse la posibilidad de que un cultivo positivo en muestras no estériles sea simplemente el resultado de una colonización, o, en cualquier muestra, de una contaminación durante la recogida de la misma **(2-D)**.
- > Debe considerarse la posibilidad de una etiología polimicrobiana en casos de infecciones que típicamente lo son (como, por ejemplo, una peritonitis secundaria), ante el aislamiento de un solo patógeno en hemocultivos **(2-D)**.
- > Fuera de estas consideraciones, el tratamiento debe ajustarse a los resultados microbiológicos obtenidos **(2-D)**.
- > Para la toma de decisiones sobre el fármaco, vía y dosis a usar es necesario considerar los criterios de interpretación del antibiograma conjuntamente con el Servicio de Microbiología y con clínicos expertos **(2-D)**.
- > En unidades con alto consumo de antibióticos como son las UCI, es imprescindible ser proactivos en la suspensión de antibióticos no necesarios y en la utilización precoz de antibióticos eficaces de espectro tan reducido como sea posible **(2-D)**.
- > Todas estas actividades se desarrollan más adecuadamente en el seno de grupos interdisciplinares de manejo de la infección **(2-D)**.
- > En pacientes bajo TAE, con información microbiológica positiva clínicamente relevante (descartada la colonización), se debe considerar disminuir/ajustar/desescalar (DE) lo antes posible el tratamiento (en cuanto a espectro o a número

de antimicrobianos) en función de el/los antibiograma(s) de el/los patógeno(s) aislado(s) en los enfermos con SG **(1-B)** o con SS **(2-B)**<sup>(6, 196, 217, 218, 221-229)</sup>.

> En pacientes con SG/SS sin resultados microbiológicos clínicamente relevantes, puede plantearse la DE antibiótica en función de varios factores, por ejemplo, evolución clínica satisfactoria, descenso de los BM, situación inmunitaria apropiada, etc. **(IND)**<sup>(216, 226)</sup>.

> En general, sugerimos que el TAE combinado de un paciente con SG/SS debe ser revisado en los primeros 3-5 días y se debería considerar siempre la DE antibiótica **(2-B)**<sup>(6, 216, 225)</sup>.

> Se sugiere promover la terapia secuencial con el paso del tratamiento antibiótico intravenoso a vía oral **(2-B)**<sup>(6, 216, 218)</sup>.

> Se sugiere ajustar el TAE según los hallazgos microbiológicos si estos fueran inapropiados según espectro, o por otras situaciones, como la mala evolución clínica o aparición de complicaciones asociadas al TAE **(2-B)**<sup>(6, 197, 199, 213, 216, 218, 223, 230-233)</sup>.

En el anexo 6 describimos algunas posibilidades de tratamiento antibiótico de rescate (TAR) según TAE previo y patógenos.

> Se recomienda el ajuste de dosis de aminoglucósidos (AMN) y vancomicina en función de sus concentraciones plasmáticas **(1-A)**<sup>(233, 234)</sup>.

> La dosis inicial de gentamicina y tobramicina es de 5 a 7 mg/kg/24 h, la de amikacina 15-20 mg/kg/24 h y la de vancomicina 15-20 mg/kg/8-12 h **(1-A)**<sup>(234-236)</sup>.

> En pacientes con función renal normal, el primer control se debe hacer en la segunda dosis del AMN y en la tercera dosis de vancomicina **(1-A)**. En pacientes con función renal disminuida (filtrado glomerular inferior a 60 ml/min), el primer control debe hacerse después de la primera dosis, en la fase posdistributiva, extrayendo dos muestras consecutivas separadas, al menos, 4 horas **(1-B)**<sup>(237)</sup>.

> Para AMN es recomendable medir una  $C_{\min}$  (extracción antes de la dosis) y una  $C_{\max}$  (extracción 30 minutos después de finalizada la perfusión de la dosis). Para vancomicina es suficiente una  $C_{\min}$  **(1-A)**<sup>(238)</sup>.

- > Recomendamos obtener una  $C_{m\acute{a}x}$  de gentamicina y tobramicina superior a 15-20 mg/l y una  $C_{m\acute{i}n}$  inferior a 0,5 mg/l, una  $C_{m\acute{a}x}$  de amikacina superior a 45-60 mg/l y una  $C_{m\acute{i}n}$  inferior a 1 mg/l, y una  $C_{m\acute{i}n}$  de vancomicina entre 15-20 mg/l **(1-A)**<sup>(234)</sup>.
- > En cuadros de sepsis de origen abdominal, sometidos a cirugía de control de foco, sugerimos mantener el tratamiento antibiótico de 4 a 7 días **(2-C)**<sup>(239-245)</sup>.
- > Se recomienda que, tanto la neumonía comunitaria como la nosocomial (incluida la asociada a ventilación mecánica –VM–) precoz, sea tratada durante 7-10 días, mientras que en la nosocomial de comienzo tardío parece conveniente prolongar el tratamiento hasta 2 semanas, aunque siempre hay que individualizar cada caso **(1-B)**<sup>(246-250)</sup>.
- > La duración del tratamiento antimicrobiano sugerida en el paciente con sepsis urinaria no complicada es de 7-14 días (2-A) y de 14 a 21 en las complicadas **(1-B)**<sup>(251-253)</sup>.
- > La recomendación de duración del tratamiento para las infecciones de piel y partes blandas es de 7-10 días en las no complicadas y de, al menos, 2 semanas en las complicadas **(1-B)**<sup>(254-258)</sup>.
- > En la bacteriemia relacionada con catéter (BRC) por *Staphylococcus coagulasa-negativa* no complicada, se sugiere una duración de 5 a 7 días si se retira el catéter, y de 10 a 14 días si se mantiene **(2-D)**. Las producidas por *S. lugdunensis* deben ser tratadas de forma similar a *S. aureus* **(2-B)**<sup>(259)</sup>.
- > En la BRC por *S. aureus* se recomienda una duración de, al menos, 14 días si se retira el catéter. En caso de no hacerlo, o si existen complicaciones, el tratamiento debe prolongarse hasta 4-6 semanas **(1-B)**<sup>(260-262)</sup>.
- > Se sugiere un tratamiento de 10-14 días (y retirada del catéter) en la BRC por bacilos gramnegativos **(2-D)**<sup>(259)</sup>.
- > En la candidemia relacionada con catéter se recomienda retirar el catéter y mantener el tratamiento antifúngico hasta 14 días después del primer hemocultivo negativo **(1-D)**<sup>(263-265)</sup>.
- > La duración sugerida del tratamiento antimicrobiano de una sepsis sin foco oscila entre 7 y 10 días, aunque se puede prolongar en caso de que la respuesta clínica no sea rápidamente favorable de bacteriemia por *S. aureus*, de candide-



mia, de imposibilidad de drenaje quirúrgico o de existencia de algún tipo de inmunodeficiencia. Se podría utilizar la normalización de BM para guiar la duración del tratamiento antibiótico **(2-B)**<sup>(266)</sup>.

> En pacientes neutropénicos, con fiebre de origen desconocido, se sugiere mantener el tratamiento antimicrobiano hasta que la cifra de neutrófilos supere los 500/mm<sup>3</sup>, o más tiempo si es clínicamente necesario **(2-B)**<sup>(267-269)</sup>.

> En pacientes neutropénicos, con infección documentada, sugerimos que el tratamiento se puede retirar cuando los síntomas y signos de la misma hayan desaparecido, y si el paciente permanece neutropénico, el tratamiento se puede prolongar con una fluorquinolona oral hasta que la neutropenia desaparezca **(2-D)**<sup>(267-269)</sup>.

## Control de foco

> Los antecedentes personales, la anamnesis, la exploración física y los datos de laboratorio suelen ser suficientes para el diagnóstico de una infección intraabdominal (IIA) y se recomienda iniciar el tratamiento **(1-C)**<sup>(240,270)</sup>.

> Se sugiere considerar la posibilidad de una IIA en pacientes con disminución del nivel de conciencia, o con inmunosupresión, que presenten signos de infección sin foco aparente **(2-D)**<sup>(6, 240)</sup>.

> En pacientes con signos de peritonitis difusa, sin criterios de peritonitis bacteriana espontánea, se sugiere la intervención quirúrgica sin necesidad de prueba de imagen **(2-D)**<sup>(240)</sup>.

> En situaciones muy concretas en cuanto a localización de la infección y ausencia de repercusión sistémica, no es preciso el control de foco en la IIA **(2-A)**<sup>(270)</sup>.

> La apendicectomía es el tratamiento de elección de la apendicitis aguda **(2-C)**<sup>(271-273)</sup>.

> En la colecistitis aguda se recomienda el tratamiento quirúrgico precoz **(1-A)**<sup>(274)</sup>.

> En casos bien seleccionados se recomienda utilizar procedimientos mínimamente invasivos, como drenajes endoscópicos, percutáneos o laparoscópicos para el control del foco en la IIA **(1-B)**<sup>(275-278)</sup>.

- > En los pacientes con IIA y SG o peritonitis difusa se sugiere iniciar la resucitación y practicar la maniobra de control de forma inmediata, continuando las maniobras de resucitación durante la intervención **(1-C)**.
- > En pacientes con estabilidad hemodinámica, infección localizada y sin evidencia de fallo orgánico se sugiere iniciar inmediatamente un tratamiento antibiótico apropiado y mantener una estrecha monitorización hemodinámica, pudiendo demorar la intervención como máximo 24 horas **(2-D)**<sup>(240)</sup>.
- > En los pacientes inestables con riesgo de fracaso de control del foco se debe valorar el riesgo de dehiscencia anastomótica, aplicar los principios de la cirugía de control de daños y considerar la posibilidad de realización de ostomías en lugar de anastomosis **(2-D)**.
- > El cirujano de urgencias debe conocer las técnicas de ileostomía, colecistostomía, esofagostomía cervical, la diverticulización duodenal y las gastrostomías y yeyunostomías de alimentación **(2-D)**<sup>(279-281)</sup>.
- > En casos seleccionados se sugiere la utilización de la vía laparoscópica para el control del foco en la IIA **(2-B)**<sup>(282-285)</sup>.
- > Se podría realizar un lavado peritoneal con suero fisiológico o solución antibiótica al finalizar la intervención quirúrgica en casos de peritonitis aguda **(2-C)**<sup>(286-291)</sup>.
- > Se recomienda considerar no emplear drenajes en la cirugía de control del foco, excepto en algunos casos de abscesos localizados o en la necrosis pancreática infectada **(1-D)**<sup>(292)</sup>.
- > Se sugiere no realizar relaparotomía programada de rutina **(2-B)**<sup>(293-296)</sup>.
- > Se sugiere la técnica de abdomen cerrado cuando el foco séptico se considera controlado **(2-D)**<sup>(280)</sup>.

## Técnicas de depuración de endotoxinas

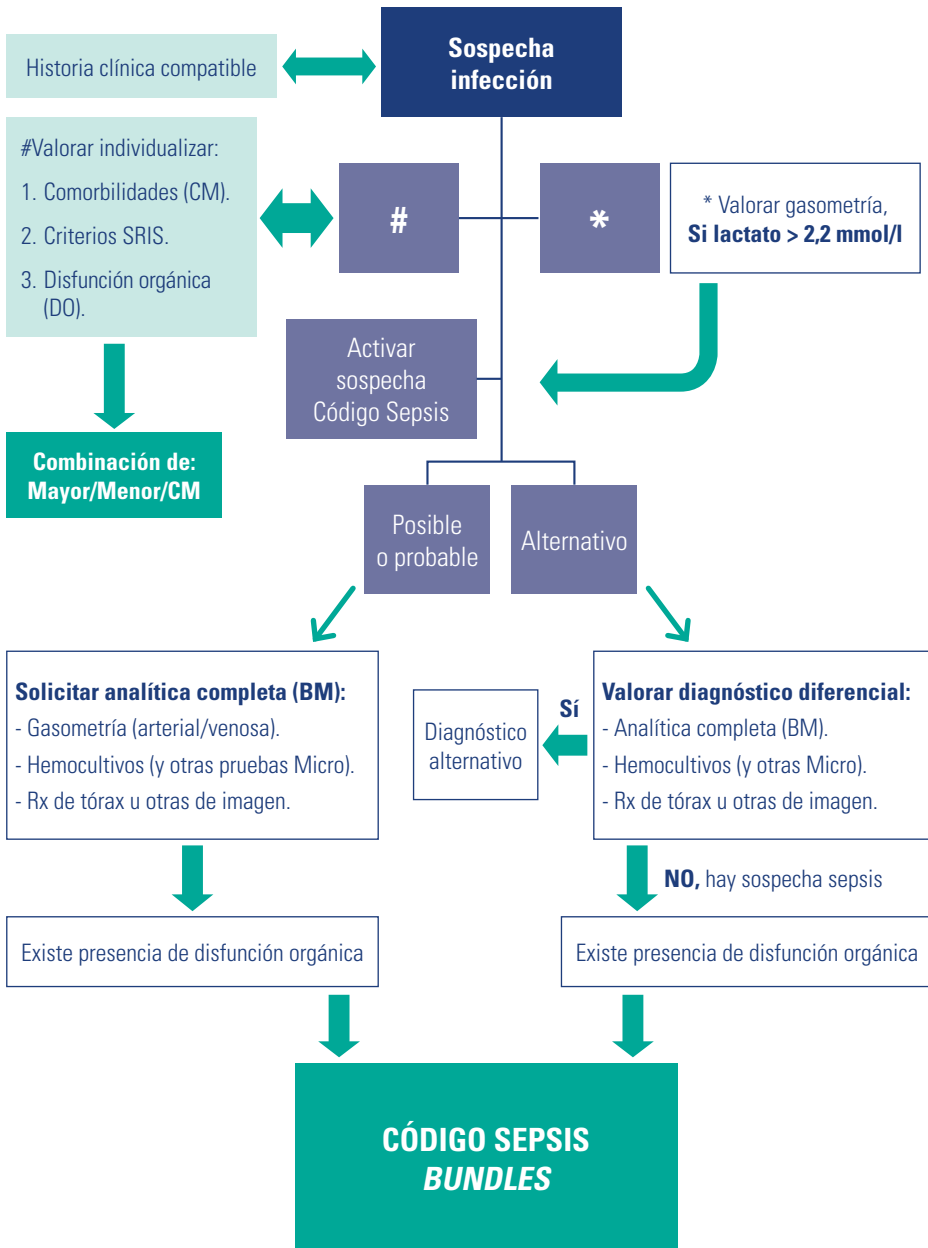
- > Se sugiere considerar el empleo de técnicas de depuración sanguínea en el manejo de la SG/SS, individualizando a casos concretos **(2-C)**<sup>(297-310)</sup>.

## Monitorización de la respuesta al tratamiento

Analizamos los parámetros clínicos y los BM, recomendando una evaluación dinámica de la respuesta inflamatoria y de función orgánica frente al tratamiento de soporte y específico de la SG/SS. En las figuras 1 a 6 describimos las diferentes fases de la sepsis (desde su detección hasta el seguimiento al quinto día), así como la toma de decisiones específicas del TAE, TAD o rescate (con o sin información microbiológica), basado en la evolución de los parámetros clínicos, escalas de gravedad y analíticos (BM), así como la posibilidad de no tratarse de una sepsis. La figura 1 y las tablas II y III incluyen una sugerencia de un triaje en urgencias. La figura 2 resume los tres primeros *bundles* de actuación en las primeras 24 horas del inicio del manejo de la SG/SS: criterios de inclusión, estratificación de gravedad, pruebas diagnósticas, planteamiento antibiótico, tratamiento específico y de soporte y monitorización de respuesta. Las figuras 3 a 5 evalúan el *bundle* del segundo al quinto día, la monitorización de respuesta clínica (SRIS, DO, BM) y las estrategias de manejo antibiótico sugeridas. Finalmente, la figura 6 describe el seguimiento de los enfermos con dudoso diagnóstico de SG/SS en los que se ha iniciado un TAE, su evolución y las distintas alternativas terapéuticas y toma de decisiones.

- > Los parámetros clínicos se utilizan como cribaje ante la sospecha de sepsis, ya que son fácilmente registrables y permiten detectar pacientes con riesgo de muerte aumentado y hacer un seguimiento de los mismos **(1-D)**<sup>(1-4, 311-313)</sup>.
- > Se sugiere el empleo de índices y escalas de gravedad específicas y generales aplicadas de forma secuencial como forma de monitorización evolutiva de los pacientes sépticos a fin de detectar a aquellos sujetos con evolución desfavorable y alto riesgo de muerte **(1-D)**<sup>(3, 4, 314-317)</sup>.
- > Se recomienda la realización de determinaciones seriadas de lactato plasmático como objetivo terapéutico y como herramienta pronóstica en los pacientes con SG/SS independientemente de la presencia concomitante de hipotensión y/o de hipoperfusión tisular según los valores de la  $SvcO_2$  **(1-C)**<sup>(6, 48, 49, 318, 319)</sup>.
- > Las determinaciones seriadas de PCT tienen utilidad como herramienta pronóstica. Así mismo, su monitorización podría permitir la retirada precoz del tratamiento antibiótico de una forma segura **(1-C)**<sup>(266, 320-326)</sup>.

**Figura 1. Código Sepsis. Triage**



SRIS: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica; BM: biomarcadores.

**Tabla II. Criterios de detección de posible SG**

<p><b>1) Comorbilidades (CM): individualizar cada caso</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ingreso hospitalario o en sociosanitario previo &lt; 15 días.</li> <li>• Diagnóstico de VIH u otras inmunodeficiencias.</li> <li>• Con quimioterapia (QT) o cirugía (Qx) previa &lt; 15 días.</li> <li>• Neutropénicos.</li> <li>• Trasplantados de órgano sólido o de médula ósea.</li> <li>• Terapias inmunosupresoras (incluyendo esteroides vía oral).</li> <li>• Hemodiálisis o diálisis peritoneal.</li> <li>• Esplenectomizado.</li> <li>• Mala evolución clínica tras y/o a pesar de tratamiento antibiótico.</li> </ul>
<p><b>2) Criterios SRIS (criterios menores)*</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Presencia de fiebre (&gt; 38,1 °C) o hipotermia (&lt; 36 °C).</li> <li>• Taquicardia (&gt; 90 lpm).</li> <li>• Taquipnea (&gt; 24 rpm) o aumento del trabajo respiratorio.</li> </ul>
<p><b>3) Presencia de disfunción orgánica (criterios mayores)*</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipotensión (PAS &lt; 90 mmHg, o PAm &lt; 65 mmHg).</li> <li>• Desaturación (SatO<sub>2</sub> &lt; 90%).</li> <li>• Alteración de conciencia.</li> <li>• Lesiones cutáneas compatibles con sepsis.</li> </ul>

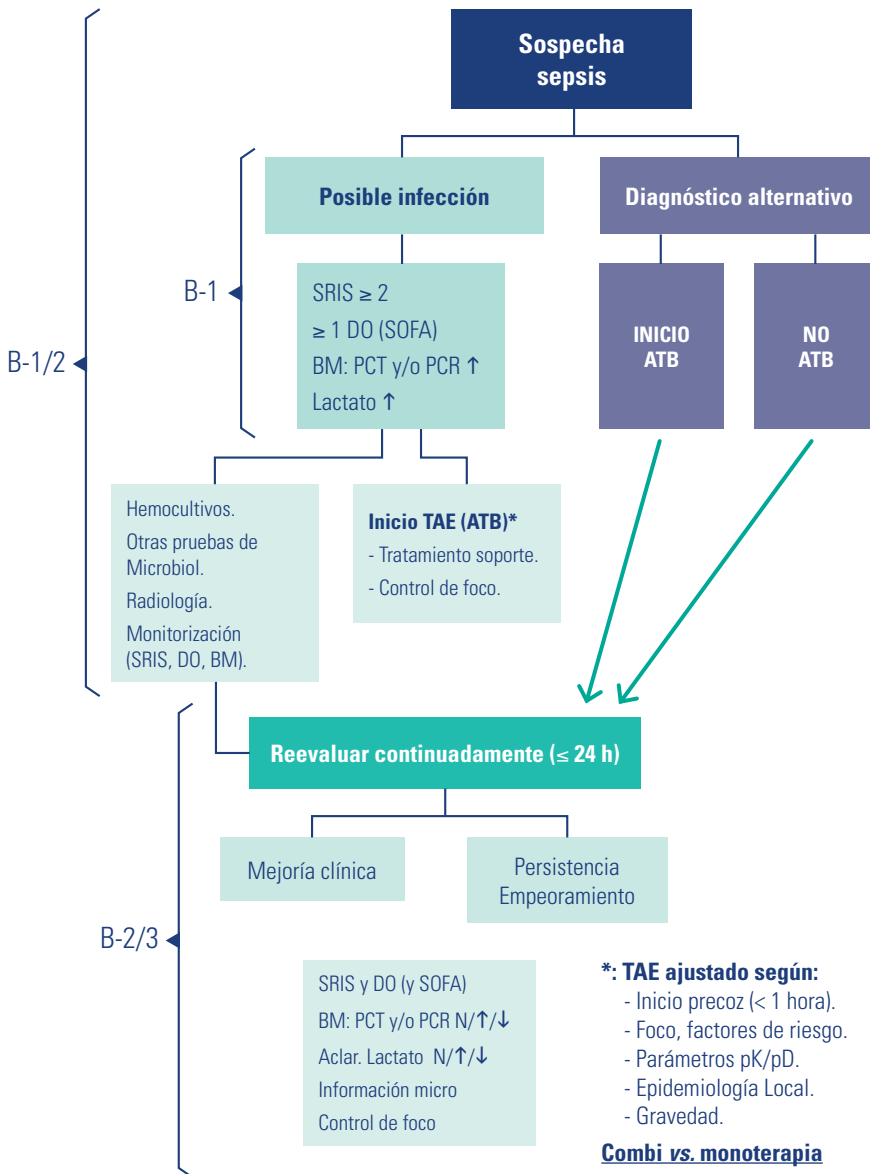
SG: sepsis grave; PAS: presión arterial sistólica; PAm: presión arterial media.

**Tabla III. Criterios de detección de posible SG en triaje**

<p><b>Valorar individualizar, pero considerar la activación del Código Sepsis cuando existan:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 mayor + 2 menores.</li> <li>• ≥ 2 mayores.</li> <li>• 1 mayor + 1 menor + CM.</li> <li>• 2 menores + CM.</li> <li>• 1 menor + ≥ 2 CM.</li> <li>• Considerar también activar en otras situaciones que se consideren de riesgo/sospecha.</li> <li>• INDIVIDUALIZAR si es necesario.</li> </ul>
---

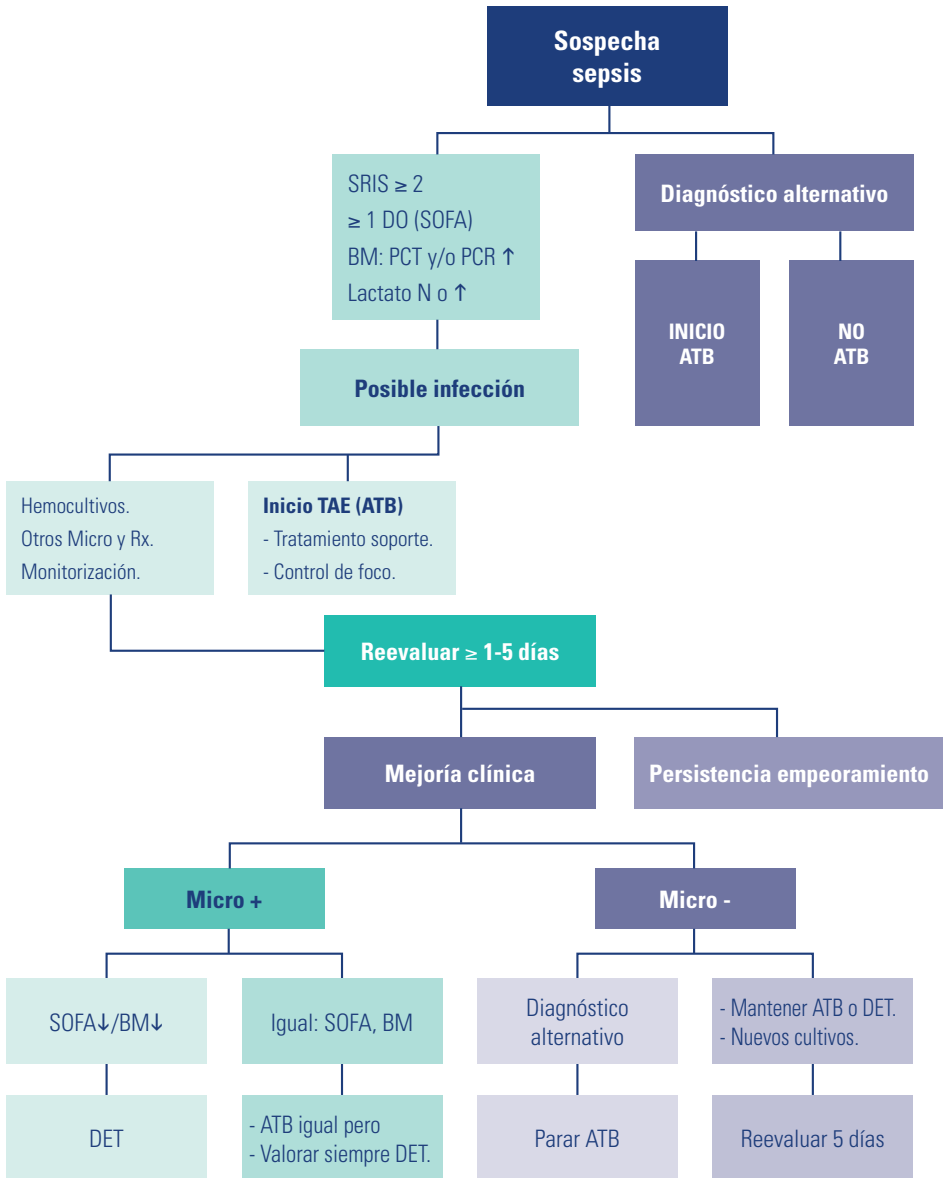
SG: sepsis grave; CM: comorbilidad.

**Figura 2.** Los tres primeros *bundles* en las primeras 24 h



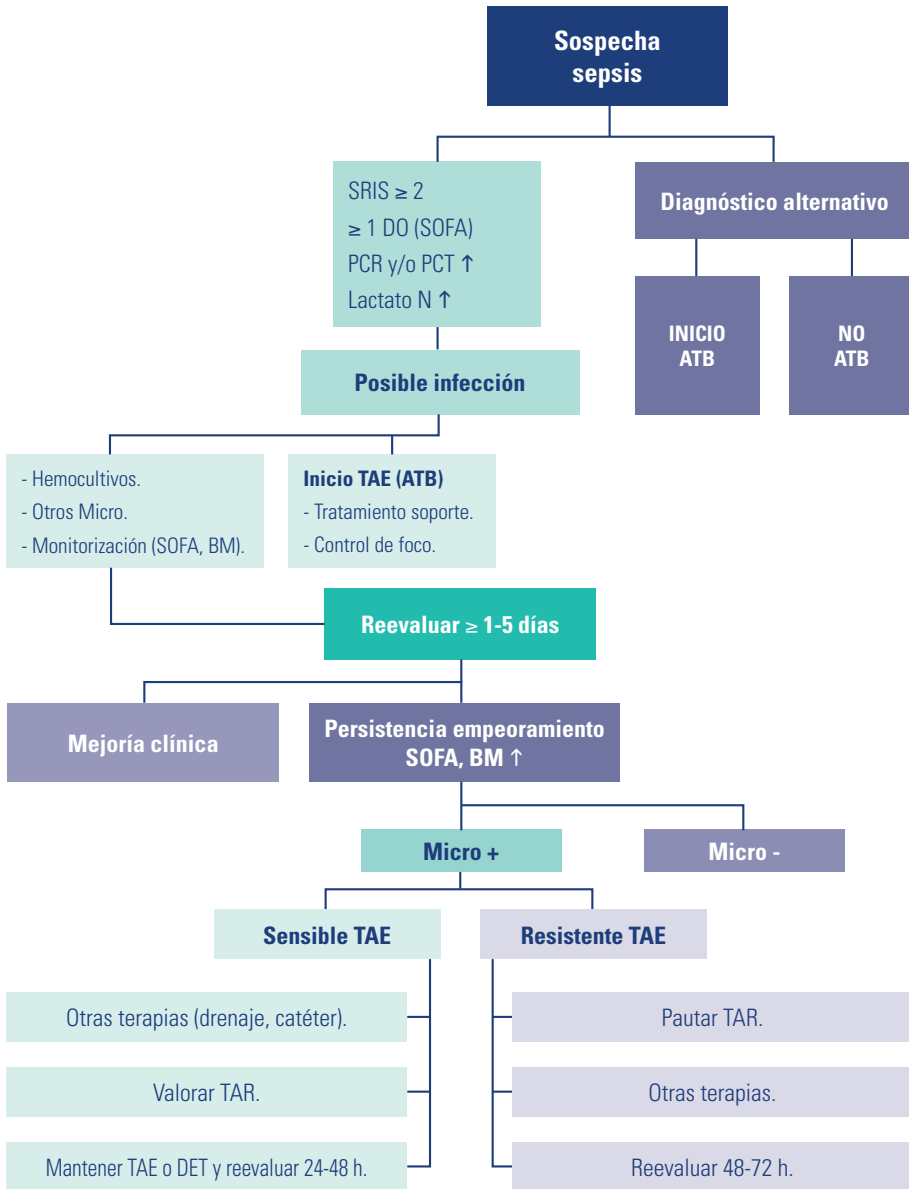
SRIS: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica; DO: disfunción orgánica; BM: biomarcadores; PCT: procalcitonina; PCR: proteína C reactiva; TAE: tratamiento antibiótico empírico; ATB: antibiótico; pK/pD: farmacocinética/farmacodinámica.

**Figura 3. Bundle 4: con mejoría clínica**



SRIS: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica; DO: disfunción orgánica; BM: biomarcadores; PCT: procalcitonina; PCR: proteína C reactiva; TAE: tratamiento antibiótico empírico; ATB: antibiótico; DET: ajuste/desescalada ATB terapéutica.

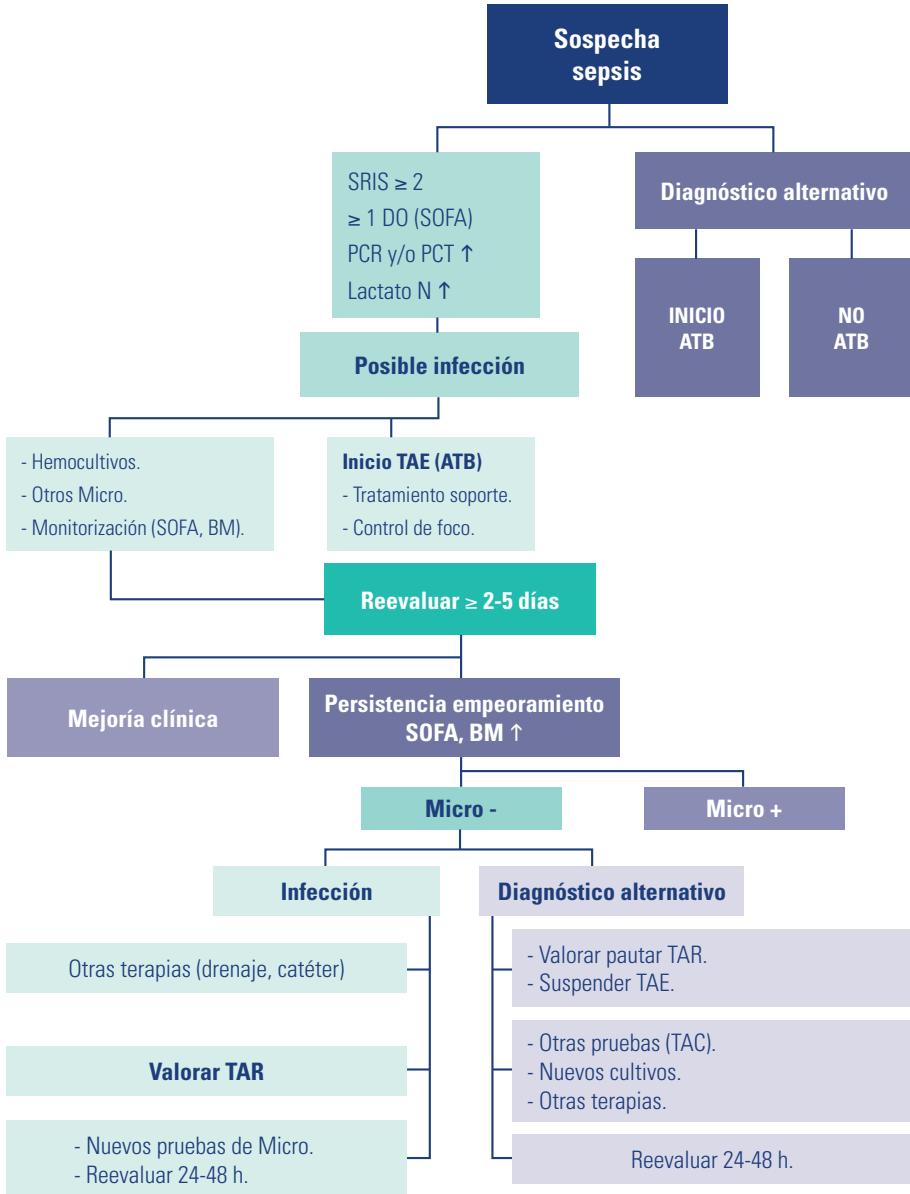
**Figura 4. Bundle 4: con mala evolución clínica y microbiología positiva**



SRIS: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica; DO: disfunción orgánica; BM: biomarcadores; PCT: procalcitonina; PCR: proteína C reactiva; TAE: tratamiento antibiótico empírico; ATB: antibiótico; DET: ajuste/descalada ATB terapéutica; TAR: tratamiento ATB de rescate.

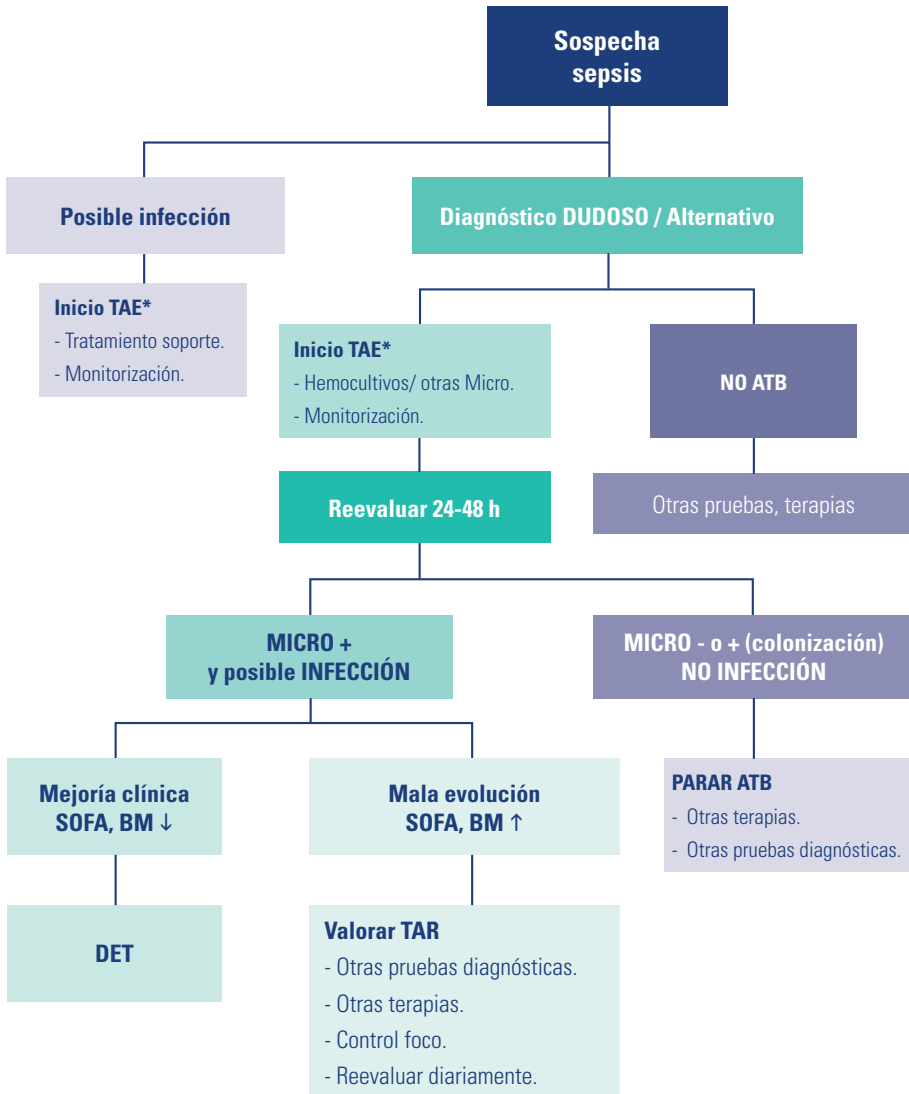


**Figura 5. Bundle 4: con mala evolución clínica y microbiología negativa**



SRIS: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica; DO: disfunción orgánica; BM: biomarcadores; PCT: procalcitonina; PCR: proteína C reactiva; TAE: tratamiento antibiótico empírico; ATB: antibiótico; DET: ajuste/desescalada ATB terapéutica; TAR: tratamiento ATB de rescate; TAC: tomografía axial computarizada.

**Figura 6. Bundle 4: diagnóstico dudoso SG/SS**



\*: **TAE ajustado:** foco, pK/pD, factores de riesgo, epidemiología local, gravedad.

SG: sepsis grave; SS: *shock* séptico; TAE: tratamiento antibiótico empírico; ATB: antibiótico; BM: biomarcadores; DET: desescalada ATB; TAR: tratamiento ATB de rescate; pK/pD: farmacocinética/farmacodinámica.

- > La monitorización de los BM de inflamación permite identificar a aquellos pacientes en los que el tratamiento empírico inicial es apropiado **(1-C)** <sup>(322, 327, 328)</sup>.
- > La monitorización de algunos BM de inflamación permite identificar a aquellos pacientes con un peor pronóstico en términos de mortalidad **(1-D)** <sup>(329-334)</sup>.

## Monitorización hemodinámica

- > Los parámetros estáticos de precarga no permiten predecir con fiabilidad la respuesta al aporte de volumen **(1-B)**, aunque valores bajos de precarga (PVC o presión de oclusión de la arteria pulmonar –POAP– < 5 mmHg) pueden asociarse a una respuesta positiva a la administración de volumen **(2-C)** <sup>(6, 48, 335, 336)</sup>.
- > La variación de volumen sistólico o sus parámetros derivados (variación de presión de pulso, variación del flujo aórtico, etc.) son buenos predictores de la respuesta a volumen en pacientes sépticos en ventilación mecánica controlada sin esfuerzos respiratorios espontáneos, con ritmo sinusal **(2-A)** <sup>(337)</sup>.
- > La variación respiratoria del diámetro de la vena cava inferior y el índice de colapsabilidad de la vena cava superior predicen la respuesta a volumen en la misma población de pacientes **(1-B)** <sup>(337)</sup>.
- > Recomendamos emplear la maniobra de elevar las piernas, identifica con gran fiabilidad a los pacientes respondedores, su capacidad predictiva no se afecta en casos de arritmias y respiración espontánea **(1-B)** <sup>(335)</sup>.
- > La ecocardiografía es una herramienta útil en el proceso de reanimación hemodinámica de la sepsis para guiar la terapéutica y profundizar en la fisiopatología del proceso **(1-B)**. La ecocardiografía es un elemento esencial en el diagnóstico y el seguimiento de la disfunción miocárdica asociada a sepsis **(1-B)** <sup>(338)</sup>.
- > Se recomienda el empleo del catéter de Swan-Ganz en situaciones complejas cardiocirculatorias en las que se considere importante conocer la POAP, la presión arterial pulmonar (PAP) y parámetros de oxigenación **(1-C)** <sup>(339-341)</sup>.

## Monitorización infecciosa

- > La cuantificación periódica de la carga bacteriana puede convertirse en un instrumento útil para monitorizar la evolución de los pacientes con SG/SS, principalmente por bacterias de adquisición nosocomial o asociada a los cuidados sanitarios **(2-D)**<sup>(342)</sup>.
- > La detección de endotoxina puede ser un biomarcador fiable de la respuesta terapéutica de los pacientes con sepsis por gramnegativos **(2-D)**<sup>(343)</sup>.
- > En pacientes infectados por el virus H1N1 se sugiere el análisis de nuevas muestras respiratorias a partir de los 7-10 días de tratamiento para confirmar la negatividad de la PCR y retirar las medidas de aislamiento **(2-D)**<sup>(344)</sup>.
- > Se sugiere cuantificar la carga viral del citomegalovirus (CMV) y otros virus para el control evolutivo de la infección por estos patógenos **(2-D)**<sup>(345)</sup>.
- > Para monitorizar la respuesta al tratamiento antifúngico se sugieren técnicas como la determinación del  $\beta$ -glucano y los anticuerpos antimicelio en la candidiasis, del galactomanano en el *Aspergillus* y del antígeno capsular en el *C. neoformans* **(2-D)**<sup>(346-348)</sup>.

## Manejo integral de la SG/SS (4-6, 46-50, 200, 206, 373, 385, 386)

Establecemos las recomendaciones referentes al manejo asistencial de todo el proceso séptico: desde la detección precoz, utilizando diferentes sistemas y alarmas, incluyendo una sugerencia de un triaje en urgencias (basado en criterios mayores y menores y factores de riesgo; figura 1 y tablas II y III), hasta la activación de un Código Sepsis hospitalario, seguimiento y monitorización clínica y, finalmente, la descripción de los *bundles* de medidas (tabla IV). En este último caso especificamos tres distintos en las primeras 24 horas (inmediato tras detección, primeras 6 horas y luego hasta las 24 horas) y de seguimiento entre el segundo y quinto día. Enfatizamos que es orientativo, ya que varias medidas o acciones pueden ser simultáneas en el tiempo. Todo lo referente, por ejemplo, al tratamiento debe ser continuamente reevaluado, como puede ser el manejo antibiótico, la necesidad de control de foco o una terapia de soporte.

**Tabla IV.** Organización según las fases de la sepsis grave y shock séptico

Síndrome	Detección precoz	Diagnóstico trat. precoz	Manejo integral-DO	Monit. resp. - Seguim. clínico
<b>Definición</b>	Sospecha HC y uso criterios clínicos.	Proceso diagnóstico (lab+micro+Rx). Inicio TSop y TEsp.	Necesidad medidas D-T específicas y/o complejas.	Monitorización respuesta y evolución clínica (curación, <i>exitus</i> ).
<b>Fase</b>	Inicial, primera hora.	Inicial, primeras horas	Variable, primera hora hasta 24 h (¿días?).	Variable, desde 1. <sup>a</sup> h hasta días después al final del proceso.
<b>Objetivo</b>	Detectar todos pts. sospecha SG/SS. Activar Código Sepsis.	Rápido inicio de medidas D-T simultáneas.	Mejores condiciones. Monit-Trat. ajustados gravedad.	Monitorización clínica y valorar respuesta al trat.
<b>Lugar</b>	Cualquier punto hosp.	Cualquier punto hosp. Urg., plantas, Qx, UCI.	Cualquier punto hosp, pero plantas, Qx, UCI.	Plantas, UCI.
<b>Necesidades estructurales</b>	Mínimas.	Similares, pero puede necesitar: Diag.-Trat.-Monit. complejas.	Similares, pero puede necesitar: cirugía, Rx, UCI.	Similares, pero puede necesitar: cirugía, Rx, UCI.
<b>Recursos humanos</b>	Todos los méd. + enf.	Todos méd + enf. A veces: con entrenamiento.	Méd. + enf. entrenados.	Méd. + enf. entrenados.
<b>Medidas</b>	Identificar sospecha. Activar Código Sepsis. Alarmas de alerta.	Iniciar protocolo <i>Bundles</i> 1. <sup>a</sup> 6-12 h.	<i>Bundles</i> 1. <sup>a</sup> 6-24 h. <i>Bundles</i> 2-5. <sup>a</sup> d.	<i>Bundles</i> 1. <sup>a</sup> h-5. <sup>a</sup> d. BM, DO. Evolución clínica.
<b>Evaluación</b>	Casos activados: total y por áreas.	<i>Check-list</i> . IC: proceso.	<i>Check-list</i> . IC: proceso, resultado.	<i>Check-list</i> . IC: proceso, resultado.

DO: disfunción orgánica; HC: historia clínica; TSop: tratamiento de soporte; TEsp: tratamiento específico; D-T: diagnóstico-terapéuticas; SG: sepsis grave; SS: shock séptico; Qx: cirugía; BM: biomarcadores; pK/pD: farmacocinética/farmacodinámica; IC: indicadores de calidad.

## Organización del Código Sepsis <sup>(6, 247, 349-381)</sup>

Planteamos un capítulo dedicado a todos los aspectos organizativos y de gestión: desde la formación y proceso educativo, cómo constituir grupos o unidades específicas de sepsis en un hospital, sus objetivos, infraestructura, el personal dedicado a ello, su cartera de servicios, hasta la medición de los principales indicadores de calidad para evaluar el impacto de la implantación del Código Sepsis en un hospital. En la tabla V describimos las principales variables asociadas a las cuatro fases de los enfermos con SG/SS. Dichas variables van desde la definición, objetivo a alcanzar, los *bundles* asociados, lugar de actuación más apropiado, necesidades estructurales y de personal, qué medidas ejecutar y qué indicadores son los más adecuados para medir la eficacia y eficiencia del proceso. En la tabla VI describimos los principales objetivos de un grupo o unidad de sepsis a nivel asistencial, educativo y organizativo para la implantación de un Código Sepsis. En la tabla VII describimos algunas de las acciones que se pueden desarrollar y la respectiva organización de grupo o unidades multidisciplinares de sepsis (UMS). En la tabla VIII se expone la sugerencia de la dinámica de trabajo que pueden desarrollar los grupos o unidades multidisciplinares de sepsis en un hospital. En la tabla IX describimos los principales indicadores de calidad de estructura, proceso y resultados, y la tabla X es un ejemplo de cómo estructurar y medir uno de los indicadores de calidad propuestos.

- > Programa educativo que llegue a todos los servicios del hospital involucrados en el proceso asistencial de enfermos con SG/SS **(1-C)**.
- > Sistemas de detección precoz (incluyendo *screening*) de SG/SS **(1-C)**.
- > Sistemas/equipos de respuesta rápida e intervención **(1-C)**.
- > Modelos interdisciplinares para el manejo integral de la SG/SS **(1-C)**.

## Limitación del soporte vital

- > Se debe evaluar individualmente, de forma multidisciplinar y en el contexto de un protocolo o programa específico, cada caso, para considerar los pacientes con SG/SS en los que se debería valorar la posibilidad de limitación del soporte vital (LSV) **(IND)** <sup>(382-392)</sup>.

**Tabla V. Bundles para el manejo integral de la sepsis: 0 horas-5 días**

Variables	Primera hora	> 1-6 h	> 6-24 h	> 1-5 días
Diag/Monit. sepsis - SRIS. - DO. - BM. - Radiología.	Individualizar cada caso. Identificar criterios SRIS y de DO. BM: soporte diag. La más apropiada.	Diag/Monit. sepsis - SRIS (N ↓; o = ↑). - DO: (N ↓; o = ↑). - BM: (N ↓; o = ↑). Diag? Seguimiento Rx.	Monit. sepsis - SRIS (N ↓; o = ↑). - DO: (N ↓; o = ↑). - BM: (N ↓; o = ↑). Seguimiento Rx.	Monit. sepsis - SRIS (N ↓; o = ↑). - DO: (N ↓; o = ↑). - BM: (N ↓; o = ↑). Seguimiento Rx.
Lactato (y aclaramiento). Otros.	Medir lactato plasmático. Valorar otros (SatvO <sub>2</sub> ).	Valorar aclaramiento (N o ↓; o = ↑).	Valorar aclaramiento (N o ↓; o = ↑).	No valorable.
Diagnóstico microbiol.	Siempre Hcs. Valorar otras PM.	Información rápida. Nuevas PM.	Información rápida. Nuevas PM.	Información. Rescate diagnóstico.
ATB.	Inicio precoz (< 1 h). Ajuste pK/pD. Espectro según infección. Mono/Combi.	Ajuste tipo patógeno. Ajuste pK/pD. TAD.	Ajuste/desescal. Ajuste pK/pD. TAD. Rescate (ME; inaprop.).	Ajuste/desescal. Ajuste pk/pD. TAD/Secuencial. Rescate (ME; inaprop.).
Trat HD.	Fluidoterapia (30 ml/kg) de cristaloides. DVA.	Fluidoterapia. DVA. Esteroides.	Fluidoterapia. DVA. Esteroides.	Fluidoterapia (?). DVA. Esteroides.
Control de foco.	Valorar siempre.	Valorar siempre.	Valorar siempre.	Valorar siempre.
Trat. soporte: - Resp. - Renal. - Hematol. - Metab./Digest. - Otros.	Trat. soporte: - Si necesario.	Trat. soporte: - Resp. - Renal. - Hematol. - Metab./Digest. - Otros.	Trat. soporte: - Resp. - Renal. - Hematol. - Metab./Digest. - Otros.	Trat. soporte: - Resp. - Renal. - Hematol. - Metab./Digest. - Otros.

SRIS: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica; DO: disfunción orgánica; BM: biomarcadores; Hcs: hemocultivos; PM: pruebas microbiológicas; pK/pD: farmacocinética/farmacodinámica; TAD: tratamiento antibiótico dirigido; ME: mala evolución clínica; DVA: drogas vasoactivas; Trat. HD: tratamiento hemodinámico.

**Tabla VI. Objetivos del Código Sepsis intrahospitalario: grupos, equipos y unidades de sepsis**

1.	Difusión del Código Sepsis (cursos de formación, material iconográfico, soporte con la plataforma web, etc.) al máximo de servicios y unidades y profesionales del hospital.
2.	Implicar al máximo de profesionales y especialidades médicas, de enfermería y directivos para generar un equipo de trabajo que se coordine con las diferentes estructuras y modelos asistenciales existentes.
3.	Registro del número de activaciones/inclusiones del Protocolo del Código Sepsis.
4.	Registro del número de interconsultas (primera y de seguimiento).
5.	Realización de <i>check-list</i> .
6.	Registro de la actividad del personal de enfermería de la unidad multidisciplinar de sepsis (UMS).
7.	Monitorizar los indicadores de calidad de estructura, de proceso y de resultados, preferentemente los mismos que se recomienda en el plan nacional, pero si hay posibilidades, considerar otros indicadores individualizando cada centro.
8.	Referente al número de desescalada (ajuste y/o simplificación del tratamiento antibiótico) en la 1. <sup>a</sup> interconsulta en un porcentaje del 15%.
9.	Monitorizar el porcentaje de TAE adecuado, ajuste/desescalada y necesidad de rescate en los pacientes con SG/SS incluidos.
10.	Monitorizar el porcentaje de <i>exitus</i> en UCI/hospital de los pacientes incluidos en el Protocolo del Código Sepsis.
11.	Monitorizar la estancia UCI/hospitalaria de los pacientes incluidos en el Protocolo del Código Sepsis.
12.	Valorar la posibilidad de expansión a la medicina extrahospitalaria, junto al 061: PLAN CÓDIGO SEPSIS.
13.	Realización en la intranet del hospital de un apartado de la UMS, con información actualizada y material para su consulta, incluyendo los protocolos relacionados con el manejo diagnóstico y terapéutico de la sepsis por diferentes facultativos y/o servicios/unidades del hospital.
14.	Realización de los cursos de formación en manejo e identificación de la sepsis grave: enfermería, dos al año en cada planta/unidad/servicio; para médicos, al menos uno al año.
15.	Realización junto al Servicio de Farmacia de una guía para la correcta utilización de los antibióticos, con énfasis hacia enfermería, con carteles y soporte informático de las principales características de los diferentes antibióticos utilizados en nuestro centro. El objetivo es disminuir los errores en la administración de los mismos y acercar la información a todos los sanitarios del centro.
16.	Presentación de los resultados generales de la UMS en sesión general y luego en cada servicio con, al menos, carácter anual.
17.	Valorar la posibilidad de crear las Sesiones Sépticas, una actividad docente realizada con la periodicidad que sea más conveniente a cada centro (al menos una al mes), donde se presentan diferentes casos de SG/SS presentados por médicos facultativos o residentes de todas las especialidades y donde participan de forma activa los diferentes servicios y unidades del hospital. Enfatizando la detección y manejo precoz e integral de la SG/SS, pero también su seguimiento y monitorización.
18.	Generar actividad científica con la presentación y difusión de la UMS y sus resultados en congresos, reuniones científicas, artículos, estudios de colaboración, etc.
19.	Incentivar a los médicos y personal de enfermería que participen en las diferentes acciones del Código Sepsis nacional, por ejemplo, en las encuestas, foros, sesiones, etc.
20.	Intentar la obtención de financiación pública y privada para la ampliación y mantenimiento de la actividad asistencial, investigadora y docente.



**Tabla VII.** Organización de la actividad asistencial del Código Sepsis: grupos/ equipos o unidad multidisciplinaria de sepsis (UMS)

1. La actividad de la UMS está enmarcada dentro del concepto de seguridad del paciente, donde su característica interdisciplinaria es el eje básico de relación del proceso asistencial.
2. El objetivo es mantener una actividad asistencial de apoyo y soporte al clínico responsable del paciente séptico, por lo que siempre se intentará mantener un contacto directo con el médico y enfermero responsable del paciente.
3. Todos los pacientes incluidos en el Protocolo del Código Sepsis serán seguidos y evaluados durante, al menos, los primeros 5-7 días, pero el seguimiento debería ser integral, hasta el final del proceso. Dicha evaluación es una actividad de soporte asistencial tanto médico como de enfermería realizado por la UMS.
4. Otro apartado de la actividad asistencial de la UMS se desarrolla junto al Servicio de Microbiología, donde todos los días se recibe la información más significativa obtenida (hemocultivos, líquidos abdominales, de muestras respiratorias, etc.) y esta es comentada con los miembros de la UMS para que sea transmitida al médico y servicio donde está ubicado el paciente. Si ya existen especialistas/ unidades que hagan esta actividad en el marco individual de un servicio, o dentro del contexto de una unidad específica (por ejemplo, Infecciosas) hay la oportunidad de integrar otros especialistas que hacen parte de la UMS junto a estos. El objetivo es ampliar al máximo posible las posibilidades e integración de un proceso transversal en enfermos con SG/SS.
5. Se recomienda la realización de un primer parte de interconsulta o de una interconsulta de seguimiento (respectivamente de primera consulta y de seguimiento), tanto de aquellos pacientes incluidos en el Protocolo del Código Sepsis como generados a partir de la información de Microbiología, detectado de forma precoz o de una consulta directa del facultativo y/o profesional de enfermería. Es importante registrar la actividad y, si el hospital está informatizado, hay la posibilidad de tener esta actividad en una base de datos y explorar las diferentes variables y la actividad generada.
6. Uno de los principales objetivos de la UMS es la anticipación e identificación de pacientes con potencial SG/SS. Por ello, hay que generar diferentes herramientas, donde se pueden identificar dichos potenciales enfermos. Así que cuando se identifican dichos pacientes, siempre se avisará al médico responsable (si es en la guardia, sería al médico de guardia el responsable de estos enfermos) y comentará con el médico responsable para que proceda a su inclusión en el Protocolo del Código Sepsis: la inclusión puede ser realizada por el médico responsable o por algún miembro de la UMS.
7. Una importante parte de la actividad de la UMS es valorada y evaluada a través de las interconsultas (las realizadas tanto por los médicos como por enfermería), que en muchos servicios, como UCI, Medicina Interna, Infecciosas, otras especialidades médicas o quirúrgicas o Farmacia, o pueden ser realizadas por diferentes miembros de los respectivos servicios.
8. De forma específica, el personal de enfermería de la UMS realiza varias actividades: soporte asistencial, visita y *check-list* de todos los pacientes incluidos en el Protocolo del Código Sepsis durante los primeros días (3-5-7), una interconsulta de las actividades desarrolladas (por ejemplo, seguimiento de heridas o de catéter central, información sobre particularidades de la administración de antibióticos, etc.), cuidados y vigilancia (por ejemplo, de la evolución de heridas quirúrgicas, del catéter central, etc.).

**Tabla VIII.** Dinámica de trabajo recomendada de un grupo/equipo o unidad multidisciplinar de sepsis (UMS) en el Código Sepsis hospitalario

<p><b>1.</b> Primera reunión diaria de la UMS: revisar los casos incluidos y lo más relevante del día anterior (evolución, cambio de tratamiento, etc.), detectar y revisar los posibles nuevos casos, distribuir las tareas asistenciales.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Duración: 30 minutos.</li> <li>• Integrantes: Comité Asistencial [coordinador, médicos, farmacéutico(s) y DUE(s)] y, al ser una sesión clínica abierta, los posibles colegas que acudan a ellas para asistir o comentar casos clínicos.</li> </ul>
<p><b>2.</b> Actividad asistencial:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Duración: para cada miembro depende desde 30 minutos hasta dedicación exclusiva, ajustado a la carga dedicada a la UMS, sus necesidades y posibilidades de cada hospital.</li> <li>• Hay que considerar 1-2 nuevos casos de SG/SS por cada 100.000 habitantes/día.</li> <li>• La media de tiempo: <ul style="list-style-type: none"> <li>- El tiempo necesario para un médico de la UMS para valorar un nuevo caso es de 60-90 minutos (dependiendo de la necesidad de procedimientos, valorar respuesta al tratamiento, etc.) y de seguimiento de 30 minutos por cada caso.</li> <li>- Para enfermería: nuevo caso, <i>check-list</i>, procedimientos, etc., 60-90 minutos por caso.</li> </ul> </li> </ul>
<p><b>3.</b> Segunda reunión de la UMS, integrando a Microbiología con objeto de recoger información nueva o definitiva sobre los diferentes aislamientos positivos de casos con SG/SS incluidos en todos los servicios. Además de crear un vínculo donde se pueda discutir los resultados y posibles pruebas diagnósticas.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Integrantes: coordinador, UCI, Medicina Interna, Infecciosas, Microbiología, otras especialidades y diplomados universitarios de enfermería (DUE).</li> <li>• Duración: 30-40 minutos.</li> </ul>
<p><b>4.</b> Se registrará la actividad asistencial con una interconsulta, sea una primera visita o de seguimiento, y siempre se contactará con el médico y enfermería responsables.</p>
<p><b>5.</b> Evaluación clínica de los nuevos casos de sospecha de SG/SS comentados previamente en la reunión con Microbiología y/o los avisados directamente.</p>
<p><b>6.</b> Comunicación de forma continuada de casos potencialmente graves y que puedan requerir valoración y/o traslado a los servicios de pacientes críticos.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Duración: variable.</li> </ul>

**Tabla IX.** Indicadores de calidad recomendados en el Código Sepsis

**1. Indicadores de estructura:**

- Existencia de código de alarma sepsis en el hospital.
- Existencia de una comisión/grupo/equipo/unidad de sepsis.
- Existencia de protocolos locales relacionados con el manejo de la sepsis tanto específicos (detección precoz o de resucitación) como más generales (por ejemplo, de antibioticoterapia empírica).

**2. Indicadores de proceso:**

- Medición de lactato plasmático en el momento de sospecha de SG/SS\*.
- Obtención de hemocultivos antes de la administración del tratamiento antibiótico empírico (TAE) (porcentaje de pacientes con SG/SS).
- Tiempo en minutos hasta la administración del TAE desde el momento de la presentación de la SG/SS.
- Control de foco\*\* : primeras 24 horas de la sospecha y/o hasta el 5.º día de los pacientes con SG/SS.
- Porcentaje de pacientes con SG/SS en que se completan todos los elementos aplicables del conjunto de medidas para la sepsis de la primera hora (detección).
- Porcentaje de pacientes con SG/SS en que se completan todos los elementos aplicables del conjunto de medidas para la sepsis de las primeras 6 horas (diagnóstico, resucitación).
- Porcentaje de pacientes con SG/SS en que se completan todos los elementos aplicables del conjunto de medidas para la sepsis de las primeras 24 horas (tratamiento precoz).
- Porcentaje de pacientes con SG/SS en que se completan todos los elementos aplicables del conjunto de medidas para la sepsis del 2.º al 5.º día (seguimiento).

**3. Indicadores de resultado:**

- Porcentaje de pacientes con SG/SS con hipotensión arterial y/o lactato plasmático elevado (> 2,2 mmol/l) que se ha normalizado o disminuido tras el inicio de la resucitación (primeras 24 h)\*\*\*.
- Porcentaje de pacientes con SG/SS que el TAE fue administrado en la primera hora de sospecha.
- Porcentaje pacientes con SG/SS con TAE adecuado (en tiempo y apropiado según Microbiología).
- Mortalidad (porcentaje) de los pacientes con SG/SS\*\*\*\*.
- Días de estancia hospitalaria (y en UCI/unidades de reanimación si hubo ingreso) en pacientes con SG/SS.

\* Se puede incluir la medición de la SvcO<sub>2</sub>.

\*\* Se considera control de foco: retirada de catéteres, cualquier intervención quirúrgica, drenajes percutáneos, etc. relacionados con el episodio de SG/SS.

\*\*\* Se puede valorar la monitorización de la SvcO<sub>2</sub>.

\*\*\*\* Considerando mortalidad cruda y mortalidad relacionada con el episodio de SG/SS.

**Tabla X.** Indicador de calidad: activados en el Código Sepsis con SG/SS

<b>Denominación de términos</b>	<p><b>Definición:</b> Pacientes con criterios de SG/SS y que se ha activado el Código Sepsis.</p> <p><b>Cálculo:</b> Número de pacientes con criterios de SG/SS que se ha activado el Código Sepsis grave/número de pacientes con criterios SG/SS x 100.</p>
<b>Tipo de indicador</b>	Proceso.
<b>Dimensión</b>	Efectividad.
<b>Fundamento y justificación</b>	Efectividad clínica de la identificación.
<b>Población del indicador</b>	Pacientes con sospecha de sepsis grave y/o <i>shock</i> séptico.
<b>Fuente de datos recomendada</b>	Registro del Código Sepsis.
<b>Periodicidad</b>	Antes-después del proceso educacional.
<b>Estándar</b>	A determinar según evolución.

Antes tendremos un indicador registrado que es si el hospital tiene un Código Sepsis instaurado en el mismo. Este indicador será dividido en otros dos grupos: con SG o SS, con el denominador como número de pacientes ingresados en general y según las áreas específicas (Urgencias, UCI, plantas).



# Anexos



## Anexo 1. Características farmacodinámicas y pK/pD

Familia	Mecanismo de acción	Actividad bactericida	Relación pK/pD
<b>GRUPO ANTIBACTERIANOS</b>			
<b><math>\beta</math>-lactámicos</b>	Inhibición de la síntesis de la pared bacteriana.	Sí.	T > CMI $\approx$ 80-100%.
<b>Glucopéptidos</b>	Inhibición de la síntesis de la pared bacteriana.	Sí, excepto inóculos elevados.	ABC/CMI. Vancomicina > 400. Teicoplanina > 900.
<b>Lipopeptidos: daptomicina</b>	Alteración de la permeabilidad de la membrana bacteriana.	Sí, rápida y concentración dependiente.	ABC/CMI: 140* (fracción libre).
<b>Fluoroquinolonas</b>	Inhibición de la replicación de ADN.	Sí.	ABC/CMI > 125 (ciprofloxacino). ABC/CMI > 35-63 (levofloxacino).
<b>Macrólidos, lincosamidas, estreptograminas, cloranfenicol</b>	Inhibición de la síntesis proteica.	No, excepto microorganismos específicos ( <i>S. pyogenes</i> , <i>S. pneumoniae</i> ).	Macrólidos: T > CMI $\approx$ 80-100%. Azólidos, cetólidos: ABC/CMI. Lincosamidas: ABC/CMI.
<b>Aminoglucósidos</b>	Inhibición de la síntesis proteica.	Sí.	$C_{max}$ /CMI: 10-12
<b>Oxazolidinonas: linezolid</b>	Inhibición de la síntesis proteica.	No, bactericida lento frente a <i>S. aureus</i> .	ABC/CMI: 80-120
<b>Polipéptidos: colistina</b>	Alteración de la permeabilidad.	Bactericida.	$C_{max}$ /CMI
<b>Rifampicina</b>	Inhibición de la ARN polimerasa ADN-dependiente.	Variable.	$\zeta$ ?
<b>Tetraciclinas, tigeciclina</b>	Inhibición de la síntesis de proteínas.	No.	ABC/CMI: 6-12.
<b>Trimetoprim y sulfamidas</b>	Inhibición de la síntesis de folatos.	No, salvo excepciones.	$\zeta$ ?
<b>Fidaxomicina</b>	Inhibición del la ARN polimerasa.	Sí.	T > CMI.
<b>Fosfomicina</b>	Inhibición de la síntesis de la pared bacteriana.	Sí.	$\zeta$ T > CMI?
<b>GRUPO ANTIFÚNGICOS</b>			
<b>Antifúngicos azólicos</b>	Alteración de la membrana celular; bloqueo de la síntesis del ergosterol por inhibición 14- $\alpha$ -demetilasa.	Fungostático.	ABC/CMI.
<b>Equinocandina</b>	Inhibición de la síntesis de pared celular (betaglucoasidasas), inhibición síntesis de la $\beta$ -D-1-3 glucano sintasa.	Fungostático/fungicida según tipo de hongo (filamentosos, levadura).	ABC/CMI.
<b>Antofotericina B</b>	Alteración de la permeabilidad.	Fungicida.	ABC/CMI o $C_{max}$ /CMI.
<b>Flucitosina</b>	Antimetabolito, inhibición de la síntesis de ADN/ARN.	Sí.	T > CMI.

pK/pD: farmacocinética/farmacodinámica; T: tiempo; CMI: concentración mínima inhibitoria; ABC: área bajo la curva.

## Anexo 2. Características farmacocinéticas

	Biodisponibilidad <sup>1</sup> PO	Distribución <sup>2</sup>	Distribución LCR	Eliminación <sup>3</sup>	Metabolismo
Ampicilina	+	+	+ <sup>(b)</sup>	R	Nulo/ligero
Amoxicilina	++	+	+ <sup>(b)</sup>	R	Nulo/ligero
Cloxacilina	+	+	+ <sup>(b)</sup>	R	Nulo/ligero
Piperacilina	-	+	+ <sup>(b)</sup>	R	Nulo/ligero
Cefazolina	-	+	+ <sup>(b)</sup>	R	Nulo/ligero
Cefalexina	++	+	+ <sup>(b)</sup>	R	Nulo/ligero
Cefuroxima ax.	+	+	+ <sup>(b)</sup>	R	Nulo/ligero
Cefotaxima	-	+	+ <sup>(b)</sup>	R	Nulo/ligero
Ceftriaxona	-	+	+ <sup>(b)</sup>	R	Nulo/ligero
Ceftazidima	-	+	+ <sup>(b)</sup>	R	Nulo/ligero
Cefepima	-	+	+ <sup>(b)</sup>	R	Nulo/ligero
Cefditoreno	+	+	+ <sup>(b)</sup>	R	Nulo/ligero
Ceftarolina	-	+	+ <sup>(b)</sup>	R	Nulo/ligero
Aztreonam	-	+	+ <sup>(b)</sup>	R	Nulo/ligero
Ertapenem	-	+	+ <sup>(b)</sup>	R	Nulo/ligero
Meropenem	-	+	+ <sup>(b)</sup>	R	Nulo/ligero
Imipenem	-	+	+ <sup>(b)</sup>	R <sup>(c)</sup>	Nulo/ligero
Doripenem	-	+	+ <sup>(b)</sup>	R <sup>(c)</sup>	Nulo/ligero
Vancomicina	-	+	-	R	Nulo
Teicoplanina	-	+	-	R	Nulo
Daptomicina	-	+	-	R	Moderado
Linezolid	+++	+	++	R/M	Moderado. Monoaminoxidasa
Amikacina	-	+	-	R	Nulo
Gentamicina	-	+	-	R	Nulo
Eritromicina	+	+	-	R	CYP3A4
Clarithromicina	+	+++	-	R/M	CYP3A4
Azitromicina	+	+++	-	M/Biliar	Ligero
Clindamicina	+++	+++	++	M	Elevado
Ciprofloxacino	++	++	-	R/M	CYP1A2
Moxifloxacino	+++	++	-	R/M	Moderado glucoronidación
Levofloxacino	+++	++	+	R	Nulo



	Biodisponibilidad <sup>1</sup> PO	Distribución <sup>2</sup>	Distribución LCR	Eliminación <sup>3</sup>	Metabolismo
Doxiciclina	+++	+++	+	R/M	Moderado
Tigeciclina	-	+++	+	Biliar	Ligero
Cloramfenicol	+++	+++	++	M	Elevado glucuronidación
Metronidazol	+++	+++	++	M	Elevado CYP <sub>2</sub> ?
Sulfametoxazol	+++	+++	++	R/M	Moderado
Trimetoprim	+++	+++	++	R/M	Ligero
Fosfomicina	+	++	+(b)	R	Nulo
Fluoxomicina	-	-	-	M	Moderado
Colistina	-	+	-	R	Nulo
Rifampicina	+++	+++	++	M	Elevado CYP <sub>2</sub> ?
Rifabutina	+++	+++	++	M	Elevado CYP <sub>2</sub> ?
Isoniazida	+++	+++	++	M	Elevado acetilación
Etambutol	++	+++	+	R	Nulo
Pirazinamida	++	+++	++	M	Elevado
Anfotericina B	-	++	-	Bilio-fecal	Nulo
Fluconazol	+++	+++	++	R	CYP2C9
Voriconazol	+++	+++	++	M	CYP2C9 y 3A4
Posaconazol	++	+++	-	M	CYP3A4
Itraconazol	+	+++	-	M	CYP3A4
Anidulafungina	-	++	+	M	Espontáneo
Caspofungina	-	+++	+	M	Elevado
Micafungina	-	+++	+	M	Arlil sulfatasa, COMT
Aciclovir	-(a)	++	++	R	Nula
Ganciclovir	-(a)	++	++	R	Nula
Foscarnet	-	++	+	R	Nula

PO: administración oral; LCR: líquido cefalorraquídeo.

- (1) La presencia de una biodisponibilidad por vía extravascular adecuada y además, de una formulación de uso por vía intravenosa supone que el fármaco pueda usarse por cualquiera de ellas, lo que implica la posibilidad de promover con garantías, una terapia secuencial IV/PO.
- (2) La distribución elevada señala que se alcanzan concentraciones más elevadas en los componentes intersticial e intracelular de los tejidos que en el plasma. El volumen de distribución permite realizar una extrapolación de lo que realmente puede suceder en los compartimentos tisulares, ya que las técnicas que se utilizan para determinar estas están sujetas a una gran variabilidad (menor en el caso de fluidos), en dependencia de la dosis utilizada, tiempo transcurrido tras la extracción, técnicas de homogenización, etc.
- (3) La eliminación renal de un fármaco implica que se acumule cuando existe disfunción renal, mientras que es la insuficiencia hepática la que puede llegar a alterar la eliminación de los fármacos que se eliminan por metabolismo hepático o por excreción biliar. Además, no es infrecuente que los fármacos que sufren metabolismo estén implicados en interacciones.
  - (a) Elevada en forma de ésteres: valganciclovir y valaciclovir.
  - (b) Cuando existe inflamación meníngea.
  - (c) Con colistatina. R: renal. M: metabolismo.

### Anexo 3. Parámetros farmacocinéticos

	F <sup>1</sup> (%)	t <sub>max</sub> <sup>2</sup> (h)	Vd <sup>3</sup> (l/kg)	CI <sup>4</sup> (ml/m/kg)	t <sub>1/2</sub> <sup>5</sup> (h)	U <sup>6</sup> (%)	IM <sup>7</sup> (%)	FP <sup>8</sup> (%)
<b>ANTIBACTERIANOS</b>								
Penicilina G	90*	1	0,25	5,7	0,5	70	25	50
Penicilina V	60	1	0,17	2	1	40	55	75
Cloxacilina	50	1	0,15	3,4	0,5	80	20	94
Ampicilina	45	1	0,25	2,8-3,6	0,8-1	70	10	20
Ampicilina/sulbactam	75**	1,2	0,2	2,3	1	40	40	38
Amoxicilina	80	1	0,3	3,4	1	70	10	20
Amoxicilina/ác. clavulánico	75**	1	0,2	2,3	1	40	40	20
Piperacilina	-	-	0,2	1,9	1,1	70	30	70
Piperacilina/tazobactam	100**	1-2	0,2	2,1	1,1	71	20	20-25
Cefalotina	100*	0,2	0,2	2,5	0,7	70	30	70
Cefazolina	100*	0,75	0,2	2,5	0,9	90	0	15
Cefditoren	15-20	2,5	0,5	-	1-1,5	90	0	88
Cefonicid	100*	1	0,1	0,26	4,5	95	0	95
Cefuroxima	50	1	0,2	1,6	1,4	90	0	40
Cefotaxima	100*	1-2	0,25	2,9	1	70	30	40
Ceftriaxona	100*	1,2	0,15	0,21	8	60	0	90
Ceftazidima	100*	1-2	0,25	1,8	1,6	90	0	20
Cefpodoxima	50	2-3	0,3	1,5	2,3	85	0	25
Cefepima	90*	1-1,5	0,22	1,3	2	80	0	20
Aztreonam	100*	1-2	0,2	1,35	1,7	70	30	60
Imipenem	85*	1-2	0,2	2,3	1	70	30	20
Meropenem	95*	1-2	0,2	2,3	1	75	25	20
Ertapenem	-	-	0,12	0,43	4	80	10	90
Amikacina	100*	1	0,25	0,9-1,5	2-3	90	0	10
Gentamicina	100*	1	0,25	1,5	2	90	0	10
Tobramicina	100*	1	0,25	0,9-1,5	2-3	90	0	< 10

	F <sup>1</sup> (%)	t <sub>max</sub> <sup>2</sup> (h)	Vd <sup>3</sup> (l/kg)	CI <sup>4</sup> (ml/m/kg)	t <sub>1/2</sub> <sup>5</sup> (h)	U <sup>6</sup> (%)	IM <sup>7</sup> (%)	FP <sup>8</sup> (%)
<b>ANTIBACTERIANOS</b>								
Doxiciclina	90	2,5	0,7	0,5	18	40	60	95
Minociclina	95	1-4	0,3	1	18	10	80	76
Tigeciclina	-	-	> 10	-	36	< 15	-	68
Eritromicina	50	1,5-2	0,8	4,6-6,1	1,5-2	5	80	70-90
Azitromicina	37	2,5	23	6,6	40	< 5	< 10	10-50
Telitromicina	60	1	3,6	2,98	13	12	-	60-70
Clindamicina	90	1	1	2,8-4,6	1,5-3,5	10-15	80	94
Metronidazol	85	0,5-3	0,7	1	7-8	20	80	20
Vancomicina	-	-	0,5	1	6	100	20	40
Teicoplanina	90*	1	1	0,15-0,3	40-70	90	< 5	90
Ácido fusídico	-	2-3,2	0,5	0,34	5	-	-	-
Quinuipristin-dalfopristin	-	-	0,5/0,3	12,86	3/1	15/19	-	60/20
Linezolid	100	1	0,7	1,76	4,8	35	-	31
Sulfadiazina	90	3-6	0,3	0,55	12	70	20	45
Levofloxacino	100	1,5	1,5	2,4	6-8	85	15	25-40
Ciprofloxacino	50	1-2	2-3	4-8	4	60	30	30
Moxifloxacino	90	1,5	2-3	2,8	13	6-8	52	40
Trimetoprim-sulfametoxazol	80/90	2/4	1,6/0,3	1,9/0,32	10/10	70/70	15/15	50/70
Rifampicina	90	2-4	0,9	3-5	3-6	30	70	60-90
<b>ANTIFÚNGICOS</b>								
Anfotericina deoxicolato	-	-	4	0,42	24	< 5	-	> 90
Anfotericina liposomal	-	-	0,56	0,13-0,3	26-38	< 5	-	> 90
Anfotericina c. lipídico	-	-	2,3	-	173	< 5	-	> 90
Ketoconazol	50	1-2	0,36	0,4-1,3	3-10	2	90	95
Itraconazol	50	3-4	10,7	3,2-4,8	19-22	< 1	80	99
Fluconazol	70-90	0,5-1,5	0,7-1	0,3	30	70	10	10
Posaconazol	10-50	2-3	4,9-18	-	22-66	< 5	95	99
Voriconazol	96	1-2	4,6	-	6	2	90	58

F <sup>1</sup> (%)	t <sub>max</sub> <sup>2</sup> (h)	Vd <sup>3</sup> (l/kg)	CI <sup>4</sup> (ml/m/kg)	t <sub>1/2</sub> <sup>5</sup> (h)	U <sup>6</sup> (%)	IM <sup>7</sup> (%)	FP <sup>8</sup> (%)
<b>ANTIBACTERIANOS</b>							
Caspofungina	-	-	10-12	45	1.4	90	96
Micalfungina	-	0.3	-	15	< 5	99	99
Anidulafungina	-	0.56	-	26	< 5	99	99
<b>ANTIVIRICOS</b>							
Cidofovir	-	-	-	2,2	> 95	> 95	< 10
Osetamivir	75	0.35	-	6-10	> 95	> 95	2
Aciclovir	60	0.5	-	2-3	95	-	< 3
Ganciclovir	10-60	0.5	-	4-5	95	-	< 5
Foscarnet	-	0.3-0.6	-	3-6	60-73	30	15

(1) **Biodisponibilidad:** cantidad de fármaco que está disponible para ejercer su efecto farmacológico contempladas la cantidad absorbida, el metabolismo intestinal o hepático (efecto de primer paso) o la eliminación biliar.

(2) **t<sub>max</sub>:** tiempo que tarda en alcanzarse la concentración plasmática máxima.

(3) **Vd** (volumen de distribución): volumen aparente de agua corporal en el que el fármaco se encuentra disuelto.

(4) **CI** (aclaramiento): volumen de plasma del que es eliminado todo el fármaco por unidad de tiempo.

(5) **t<sub>1/2</sub>** (semivida de eliminación): tiempo que tarda en reducirse a la mitad la concentración plasmática de un fármaco.

(6) **U:** fracción de fármaco inalterado eliminado por la orina.

(7) **M:** fracción de fármaco susceptible de ser metabolizado.

(8) **FP:** fijación a proteínas plasmáticas.

\* Vía intramuscular (IM).

\*\* Características del inhibidor de betalactamasas.

### Anexo 4. Concentración en tejidos de difícil acceso

	LCR	Próstata	Pulmón	Hueso cortical	Articulación	Músculo	Humor vítreo
Beta lactámicos	++	+	++(1)	+	++	++	+
Aminoglucósidos	+	+	+	-	+	+	+
Quinolonas	++	+++	+++	++	+++	+++	+++
Macrólidos	+	+++	+++	+	+++	+++	++
Tetraciclinas	+	+	+++	-(3)	+++	+++	++
Glicinciclinas	+	+	+++	-(3)	+++	+++	++
Glucopéptidos	-	-	+(1)	-	+	+	-
Lipopéptidos	-	-	+(2)	+	+	+	-
Rifamicinas	+++	¿?	+++	++	+++	+++	++
Estreptograminas	+	¿?	+++	+	+++	+++	+
Oxazolidinonas	+++	¿?	+++	++	+++	+++	++
Fosfomicina	++	¿?	+++	++	+++	+++	+
Fenicolos	+++	++	+++	++	+++	+++	++
Nitroimidazoles	+++	¿?	+++	++	+++	+++	+
Trimetoprim/sulfametoxazol	++	+++	+++	+	+++	+++	+
Anfotericina B-Lip	+	¿?	++	¿?	++	++	¿?
Fluconazol y voriconazol	+++	¿?	+++	++	+++	+++	++
Itraconazol y posaconazol	-	¿?	+++	¿?	+++	+++	++
Equinocandinas	-	¿?	++	¿?	++	++	¿?

LCR: líquido cefalorraquídeo.

(1) Deficiente en células; (2) Pérdida de actividad por fijación al surfactante pulmonar; (3) Pérdida de actividad por fijación al calcio.

## Anexo 5. Interacciones farmacológicas

Antimicrobiano	Fármaco (evidencia-gravedad)	Efecto	Recomendación
<b>AMINOGLUCÓSIDOS</b>			
<b>Amikacina, gentamicina, tobramicina y estreptomina</b> <i>Las interacciones de los aminoglicósidos se asocian al riesgo sinérgico o aditivo de sus efectos adversos (nefrotoxicidad, ototoxicidad y bloqueo neuromuscular).</i>	Amfotericina B, colistina, pentamida, cidofovir, foscamet (teórica-importante).	Nefrotoxicidad.	Monitorizar función renal y niveles de aminoglicósidos o establecer alternativa en pacientes de riesgo.
	Ciclosporina (teórica-moderada).	Nefrotoxicidad y ototoxicidad.	
	Cisplatino (teórica-moderada).	Ototoxicidad.	
	Furosemida (teórica-importante).	Nefrotoxicidad.	
	AINE (probable-moderada). Contrastes yodados (probable-moderada).	Nefrotoxicidad.	
Vancomicina (teórica-importante).	Apnea.	Especialmente susceptibles pacientes con miastenia, hipocalcemia o hipomagnesemia.	
<b>CARBAPENEMS</b>			
<b>Imipenem, meropenem, doripenem y ertapenem</b>	Ácido valproico (establecida-importante).	↓ Niveles de ácido valproico.	Establecer alternativa antimicrobiana. Si no es posible, monitorizar ácido valproico.
	Probenecid (probable-importante).	↑ Niveles de carbapenems.	Establecer alternativa.
<b>CEFALOSPORINAS</b>			
<b>Ceftriaxona</b>	Administración intravenosa en Y con soluciones con calcio (establecida-contraindicada).	Precipitación.	No administrar en Y. Contraindicado.
<b>GLUCOPEPTIDOS</b>			
<b>Vancomicina</b>	Aminoglicósidos (teórica-importante).	Nefrotoxicidad.	Monitorizar función renal y niveles de vancomicina. Evitar factores desencadenantes o de riesgo (hipotensión, medios de contraste, otros nefrotóxicos).
<b>MACRÓLIDOS</b>			
<b>Eritromicina, claritromicina, azitromicina</b> <i>Se asocian con muchas interacciones (inhibidores CYP450 y PGP). La azitromicina tiene el potencial de interacción más bajo de este grupo.</i>	Ciclosporina (probable-moderada).	↑ Niveles de ciclosporina.	Monitorizar niveles y ajuste de dosis.
	Digoxina (establecida-importante).	↑ Niveles de digoxina.	
	Pimozida (teórica-contraindicada).	Prolongación del intervalo QT.	Evitar asociación.

Antimicrobiano	Fármaco (evidencia-gravedad)	Efecto	Recomendación
<b>MACRÓLIDOS</b>			
<b>Eritromicina y claritromicina</b>	Quinidina, sotalol, amiodarona, amitriptilina, haloperidol, risperidona y quetiapina (probable-importante).	Prolongación del intervalo QT.	Evitar asociación.
	Carbamazepina (establecida-moderada).	↑ Niveles de carbamazepina.	Monitorizar niveles y ajuste de dosis.
	Alcaloides ergóticos (probable-contraindicada).	↑ Niveles de alcaloides.	Establecer alternativa
	Lovastatina/simvastatina (establecida-contraindicada)	↑ Niveles de estatinas.	
	Fenitoína (probable-moderada).	↑ Niveles de fenitoína.	Monitorizar niveles y ajuste de dosis.
	Tacrolimus (probable-importante).	↑ Niveles de tacrolimus.	
	Teofilina (establecida-importante).	↑ Niveles de teofilina.	Monitorizar niveles y ajuste de dosis.
	Ácido valproico (probable-moderada).	↑ Niveles de ácido valproico.	
	Anticoagulantes orales (establecida-importante).	↑ Tiempo de protrombina.	Monitorizar coagulación.
	<b>Eritromicina</b>	Clozapina (probable-moderada). Midazolam (establecida-moderada).	↑ Niveles de clozapina. ↑ Niveles de midazolam.
<b>Claritromicina</b>	Colchicina (establecida-contraindicada). Efavirenz (establecida-moderada). Zidovudina (probable-importante).	↑ Niveles de colchicina (casos de <i>exitus</i> ). ↓ Niveles de claritromicina. ↓ Niveles de zidovudina.	Evitar asociación. Establecer alternativa.
<b>PENICILINAS</b>			
<b>Ampicilina, amoxicilina</b>	Alopurinol (establecida-importante).	Rash.	Monitorizar toxicidad.

Antimicrobiano	Fármaco (evidencia-gravedad)	Efecto	Recomendación
<b>QUINOLONAS</b>			
<b>Ciprofloxacino, levofloxacino y moxifloxacino</b> <i>Se ha descrito prolongación del segmento QT (arritmias severas, torsades de pointes y parada cardíaca), evitar medicamentos que aumenten este riesgo.</i>	Insulina, hipoglucemiantes orales (establecida-importante).	↑ o ↓ Glucemias.	Monitorizar glucemias.
	Se ha descrito prolongación del segmento QT (arritmias severas, torsades de pointes y parada cardíaca), evitar medicamentos que aumenten este riesgo.	↓ Absorción de quinolonas.	Administrar quinolona al menos 2 h antes del fármaco.
	Anticoagulantes orales (probable-importante).	↑ Tiempo de protrombina.	Monitorizar coagulación.
<b>Ciprofloxacino</b>	Cimetidina.	↑ Niveles de ciprofloxacino.	Monitorizar toxicidad.
	Ciclosporina (establecida-moderada).	↑ Niveles de ciclosporina.	Monitorizar niveles.
	Metadona (probable-importante).	↑ Niveles de metadona.	Evitar asociación.
	Fenitoína (probable-moderada).	↑ o ↓ Niveles de fenitoína	Monitorizar niveles.
	Probenecid (establecida-moderada).	↓ Aclaramiento de ciprofloxacino.	Monitorizar toxicidad.
<b>Levofloxacino</b>	Teofilina (establecida-importante).	↑ Niveles de teofilina.	Monitorizar niveles.
	Procainamida y amiodarona (teórica-importante)	Prolongación del intervalo QT.	Evitar asociación.
<b>Moxifloxacino</b>	Procainamida y amiodarona (teórica-importante)	Prolongación del intervalo QT.	Evitar asociación.
	Rifampicina (establecida-moderada)	↓ Niveles de moxifloxacino.	Establecer alternativa.
<b>RIFAMICINAS</b>			
<b>Rifampicina/rifabutina</b> <i>Debido a ser un potente inductor enzimático, se recomienda revisar el tratamiento completo cuando se incluya alguna rifamicina. La rifabutina posee menos interacciones farmacológicas. Consultar cada caso.</i>	Praziquantel, inhibidores de la proteasa, artemeter (establecida-contraindicada). Voriconazol (probable-contraindicada). Dabigatran, sirolimus, imatinib, quinina, efavirenz, nevirapina (establecida-importante). Itraconazol, quetiapina, posaconazol, micfenolato de metilo, everolimus, tacrolimus, tolvactam, amiodarona, atovacuona, ciclosporina, fenitoína (probable-importante).	↓ Niveles del fármaco.	Valorar alternativa terapéutica en las asociaciones contraindicadas. Si no es posible, consultar ajuste de dosis en cada fármaco y realizar seguimiento de la eficacia.



Antimicrobiano	Fármaco (evidencia-gravedad)	Efecto	Recomendación
<b>TETRACICLINAS</b>			
<b>Doxiciclina</b>	Sales de Al, Fe, Mg. Sucralfato (probable-moderada).	↓ Absorción de doxiciclina.	Separar la administración al menos 2 horas antes o 6 horas después.
	Digoxina (teórica-importante).	↑ Toxicidad de digoxina.	Monitorizar niveles.
	Barbitúricos, fenitoína y carbamazepina.	↓ Vida media de doxiciclina.	Monitorizar eficacia.
	Anticoagulantes orales.	↑ Tiempo de protrombina.	Monitorizar coagulación.
<b>CLINDAMICINA</b>			
<i>La clindamicina tiene ligero efecto bloqueante neuromuscular.</i>	Relajantes musculares (probable-moderada).	↑ Frecuencia y duración de parálisis respiratoria.	Los agentes usados para revertir el efecto no siempre son eficaces.
<b>COTRIMOXAZOL</b>			
<i>Las interacciones son debidas a que son inhibidores selectivos de CYP2C8 y CYP2C9, de la secreción tubular renal, de los canales del sodio y por el efecto aditivo de la inhibición de la dihidrofolato reductasa.</i>	Fenitoína, repaglinida, rosiglitazona, dapsona, digoxina, lamivudina, metotrexato, zidovudina (probable-moderada).	↑ Niveles plasmáticos de cada fármaco.	Monitorizar niveles o toxicidad.
	IECA, suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio (establecida-importante).	↑ Potasio.	Monitorizar potasemia.
	Antidiabéticos orales (probable-moderada).	Hipoglucemia.	Monitorizar glucemias.
	Azatioprina, metotrexato, pirimetamina (establecida-importante).	Mielosupresión.	Evitar asociación.
<b>DAPTOMICINA</b>			
<b>Daptomicina</b>	Estatinas (teórica-importante).	↑ Creatin quinasa, riesgo de rabdomiolisis.	Evitar asociación.
<b>LINEZOLID</b>			
<i>El perfil de interacciones de linezolid está relacionado con la inhibición de la monoaminoxidasa (IMAO), que ocasiona un aumento de la serotonina y aparición de síndrome serotoninérgico.</i>	IMAO, ISRS (probable-contraindicada).	Riesgo de síndrome serotoninérgico.	Evitar la asociación, y separar la administración al menos 2 semanas si es posible.

Antimicrobiano	Fármaco (evidencia-gravedad)	Efecto	Recomendación
<b>Tigeciclina</b>	<b>TIGECICLINA</b>		
	Anticoagulantes orales (probable-moderada).	↓ Tiempo de protrombina.	Monitorizar coagulación.
	<b>METRONIDAZOL</b>		
	Ciclosporina (probable-moderada).	↑ Niveles de ciclosporina.	Monitorizar niveles.
	Disulfiram (probable-contraindicada).	Reacciones adversas psicóticas.	Contraindicada.
	Alcohol.	Reacción de disulfiram.	Contraindicada.
	Litio (probable-moderada).	↑ Niveles de litio.	Monitorizar niveles litio, electrolitos y creatinina.
	Anticoagulantes orales (probable-importante).	↑ Efecto anticoagulante.	Monitorizar coagulación.
	<b>POLIENOS</b>		
	<b>Antiférrica</b> <i>No presentan interacciones destacadas, pero pueden causar nefrotoxicidad e hipopotasemia dosis-dependiente, que pueden dar lugar a acumulación de fármacos de eliminación renal y potenciación de la toxicidad de otros fármacos.</i>	Fármacos nefrotóxicos (aminoglucósidos, cidofovir, ciclosporina, pentamida) (establecida-moderada).	Nefrotoxicidad.
Digoxina (establecida-moderada).		Si hipocaliemia ↑ toxicidad de antiférricas.	Valorar aporte de potasio.
<b>AZOLES</b>			
<b>Fluconazol, itraconazol, voriconazol y posaconazol</b> <i>Los sustratos, inhibidores e inductores de la glicoproteína-P y de las diferentes isoenzimas del citocromo P450 pueden interactuar con todos los azoles. Se recomienda revisar cada tratamiento que incluya un azol.</i>	Ciclosporina (probable-moderada).	↑ Niveles de ciclosporina.	Monitorizar niveles.
	Fenitoína (probable-moderada).	↑ Niveles de fenitoína y ↑ azol	
	Midazolam (establecida-contraindicada).	↑ Niveles de midazolam.	Evitar asociación.
	Rifampicina/rifabutina (establecida-importante).	↑ Niveles de rifampicina/rifabutina y ↑ azol.	
	Antagonistas del calcio (probable-moderada).	↑ Niveles de antagonistas del calcio.	Monitorizar toxicidad.
<b>Fluconazol, itraconazol y voriconazol</b>	Anticoagulantes orales (establecida-importante).	↑ Efecto anticoagulante.	Monitorizar coagulación.
	Hipoglucemiantes orales (establecida moderada).	↑ Niveles de hipoglucemiante.	Monitorizar glucemias.

Antimicrobiano	Fármaco (evidencia-gravedad)	Efecto	Recomendación
<b>AZOLES</b>			
Fluconazol e itraconazol	Amitriptilina (probable-importante).	↑ Niveles de amitriptilina.	
	Carbamazepina (teórica-contraindicada).	↓ Niveles de azol.	Evitar asociación.
Itraconazol y voriconazol	Simvastatina/lovastatina (establecida-contraindicada).	↑ Niveles de estatinas.	
	Inhibidores de la proteasa (probable-moderada).	↑ Niveles de inhibidores de la proteasa.	
Itraconazol y posaconazol	Antiácidos, antiH <sub>2</sub> , sucralfato (probable-moderada).	↓ Absorción de azol.	Administrar 2 h después del azol.
Itraconazol, posaconazol y voriconazol	Efavirenz (establecida-importante).	↓ Niveles de azol y ↑ efavirenz.	
	IBP.	↓ Niveles de azol y ↑ IBP.	Evitar asociación.
Itraconazol	Isoniazida (probable-mayor).	↑ Niveles de itraconazol.	
Posaconazol y voriconazol	Sirolimus (establecida-contraindicada).	↑ Niveles de sirolimus.	Monitorizar niveles.
Fluconazol, posaconazol y voriconazol	Tacrolimus (establecida-importante).	↑ Niveles de tacrolimus.	
<b>CANDINAS</b>			
Antidulafungina <i>No tiene interacciones de relevancia clínica.</i>			
Caspofungina	Ciclosporina (establecida-importante).	↑ Niveles de caspofungina y ↑ transaminasas.	Monitorizar enzimas hepáticas.
	Tacrolimus (probable-importante).	↓ Niveles de tacrolimus.	Monitorizar niveles.
Micafungina	Carbamazepina, dexametasona, efavirenz, nevirapina, fenitoina, rifamicina (probable-moderada).	↓ Niveles de caspofungina.	↑ Dosis de caspofungina a 70 mg.
	Nifedipino (probable-moderado).	↑ Niveles de nifedipino.	Monitorizar toxicidad.
	Sirolimus (probable-moderado).	↑ Niveles de sirolimus.	Monitorizar niveles.

Antimicrobiano	Fármaco (evidencia-gravedad)	Efecto	Recomendación
<b>ANTIVIRICOS</b>			
<b>Ganciclovir, valganciclovir</b>	Imipenem (probable-importante).	↑ Riesgo de convulsiones.	Evitar asociación.
	Probenecid.	↑ Niveles de ganciclovir y valganciclovir.	Monitorizar toxicidad.
<b>Pentamidina</b>	Zidovudina (estabilidad-importante).	↓ Niveles de ganciclovir y valganciclovir, ↑ niveles de zidovudina.	Evitar asociación.
	Antofotricina. Alcohol, ácido valproico (fármacos que producen pancreatitis).	Nefrotoxicidad. Pancreatitis.	Monitorizar toxicidad.

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; IBP: inhibidor de la bomba de protones.

Se indica:

**Gravedad:**

- **Contraindicada:** existe una contraindicación para su uso simultáneo.
- **Importante:** la interacción puede causar la muerte y/o requerir intervención médica para minimizar o evitar efectos adversos graves.
- **Moderada:** la interacción puede agravar la condición del paciente y/o requerir una alteración de la terapia.
- **Evidencia:**
- **Establecida:** estudios controlados han establecido claramente la existencia de interacción.
- **Probable:** la documentación sugiere plenamente que existe interacción, pero faltan estudios bien controlados.
- **Teórica:** la documentación disponible es escasa, pero las consideraciones farmacológicas han llevado a los clínicos a sospechar de la existencia de interacción, o la documentación es buena para un fármaco similar farmacológicamente.

## Anexo 6. Tratamiento antibiótico de rescate (TAR)

Antibiótico empleado inicialmente	Microorganismos esperables (posible causantes de mala evolución)	Tratamiento de rescate recomendado			
		Betalactámico activo frente a <i>P. aeruginosa</i>	Segundo antibiótico activo frente a BGN	Antibiótico activo frente a cocos grampositivos resistentes a meticilina	Antifúngico activo frente a <i>Candida</i> spp.
<b>Cefotaxima, ceftriaxona, ceftazidima</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Enterobacterias productoras de BLEE o hiperproductoras AmpC.</li> <li>- <i>P. aeruginosa</i>.</li> <li>- <i>Enterococcus</i> spp.</li> <li>- SARM.</li> </ul>	Carbapenems.	Aminoglucósidos/ quinolonas/tigeciclina.	Linezolid/daptomicina/ tigeciclina.	Candina.
<b>Piperacilina-tazobactam</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Enterobacterias productoras de BLEE.</li> <li>- <i>P. aeruginosa</i>.</li> <li>- SARM.</li> </ul>	Carbapenems.	Aminoglucósidos/ quinolonas/tigeciclina.	Linezolid/daptomicina/ tigeciclina.	Candina.
<b>Carbapenems</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>P. aeruginosa</i>.</li> <li>- <i>S. maltophilia</i>.</li> <li>- <i>B. cepacia</i>.</li> <li>- SARM.</li> </ul>	Piperacilina-tazobactam ± cotrimoxazol.	Aminoglucósidos/ quinolonas/tigeciclina.	Linezolid/daptomicina/ tigeciclina.	Candina.

BNG: bacilos gramnegativos; BLEE: betalactamasas de espectro extendido; SARM: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina.

## Bibliografía

1. Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, Hwang T, Davis CS, Wenzel RP. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study. *JAMA* 1995; 273(2):117-23.
2. Brun-Buisson C. The epidemiology of the systemic inflammatory response. *Intensive Care Med* 2000; 26(Suppl. 1):S64-74.
3. Rangel-Frausto MS, Pittet D, Hwang T, Woolson RF, Wenzel RP. The dynamics of disease progression in sepsis: Markov modeling describing the natural history and the likely impact of effective antiseptic agents. *Clin Infect Dis* 1998; 27(1):185-90.
4. Alberti C, Brun-Buisson C, Goodman SV, Guidici D, Granton J, Moreno R, et al. Influence of systemic inflammatory response syndrome and sepsis on outcome of critically ill infected patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168(1):77-84.
5. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, 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(6):1.644-55.
6. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med* 2013; 39(2):165-228.
7. Julián-Jiménez A, Candel-González FJ, González del Castillo J. Usefulness of inflammation and infection biomarkers in the Emergency Department. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2013.
8. Rivers EP, Ahrens T. Improving outcomes for severe sepsis and septic shock: tools for early identification of at-risk patients and treatment protocol implementation. *Crit Care Clin* 2008; 24(3 Suppl.):S1-47.
9. Trzeciak S, Dellinger RP, Abate NL, Cowan RM, Stauss M, Kilgannon JH, et al. Translating research to clinical practice: a 1-year experience with implementing early goal-directed therapy for septic shock in the emergency department. *Chest* 2006; 129(2):225-32.
10. Levy MM, Dellinger RP, Townsend SR, Linde-Zwirble WT, Marshall JC, Bion J, et al. The Surviving Sepsis Campaign: results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis. *Intensive Care Med* 2010; 36(2):222-31.
11. Minne L, Abu-Hanna A, De Jonge E. Evaluation of SOFA-based models for predicting mortality in the ICU: A systematic review. *Crit Care* 2008; 12(6):R161.
12. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985; 13(10):818-29.
13. Vincent JL, Ferreira F, Moreno R. Scoring systems for assessing organ dysfunction and survival. *Crit Care Clin* 2000; 16(2):353-66.
14. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, LaRosa SP, Dhainaut JF, López-Rodríguez A, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001; 344(10):699-709.
15. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA* 1993; 270(24):2.957-63.
16. Nassar AP, Mocelin AO, Nunes AL, Giannini FP, Brauer L, Andrade FM, et al. Caution when using prognostic models: a prospective comparison of 3 recent prognostic models. *J Crit Care* 2012; 27(4):423.e1-7.

17. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 1996; 22(7):707-10.
18. Kajdacsy-Balla Amaral AC, Andrade FM, Moreno R, Artigas A, Cantraine F, Vincent JL. Use of the sequential organ failure assessment score as a severity score. *Intensive Care Med* 2005; 31(2):243-9.
19. Sikka P, Jaafar WM, Bozkanat E, El-Solh AA. A comparison of severity of illness scoring systems for elderly patients with severe pneumonia. *Intensive Care Med* 2000; 26(12):1.803-10.
20. Arabi Y, Al Shirawi N, Memish Z, Venkatesh S, Al-Shimemeri A. Assessment of six mortality prediction models in patients admitted with severe sepsis and septic shock to the intensive care unit: a prospective cohort study. *Crit Care* 2003; 7(5):R116-22.
21. Le Gall JR, Lemeshow S, Leleu G, Klar J, Huillard J, Rué M, et al. Customized probability models for early severe sepsis in adult intensive care patients. Intensive Care Unit Scoring Group. *JAMA* 1995; 273(8):644-50.
22. Giamarellos-Bourboulis EJ, Norrby-Teglund A, Mylona V, Savva A, Tsangaris I, Dimopoulou I, et al. Risk assessment in sepsis: a new prognostication rule by APACHE II score and serum soluble urokinase plasminogen activator receptor. *Crit Care* 2012; 16(4):R149.
23. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med* 2003; 29(4):530-8.
24. Howell MD, Talmor D, Schuetz P, Hunziker S, Jones AE, Shapiro NI. Proof of principle: the predisposition, infection, response, organ failure sepsis staging system. *Crit Care Med* 2011; 39(2):322-7.
25. Khwannimit B, Bhurayanontachai R. Validation of predisposition, infection, response and organ dysfunction score compared with standard severity scores in predicting hospital outcome in septic shock patients. *Minerva Anestesiol* 2013; 79(3):257-63.
26. Nguyen HB, Van Ginkel C, Batech M, Banta J, Corbett SW. Comparison of Predisposition, Insult/Infection, Response, and Organ dysfunction, Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II, and Mortality in Emergency Department Sepsis in patients meeting criteria for early goal-directed therapy and the severe sepsis resuscitation bundle. *J Crit Care* 2012; 27(4):362-9.
27. Rello J, Rodríguez A, Lisboa T, Gallego M, Lujan M, Wunderink R. PIRO score for community-acquired pneumonia: a new prediction rule for assessment of severity in intensive care unit patients with community-acquired pneumonia. *Crit Care Med* 2009; 37(2):456-62.
28. Granja C, Póvoa P, Lobo C, Teixeira-Pinto A, Carneiro A, Costa-Pereira A. The predisposition, infection, response and organ failure (Piro) sepsis classification system: results of hospital mortality using a novel concept and methodological approach. *PLoS One* 2013; 8(1):e53885.
29. Lisboa T, Díaz E, Sa-Borges M, Socías A, Sole-Violan J, Rodríguez A, et al. The ventilator-associated pneumonia PIRO score: a tool for predicting ICU mortality and health-care resources use in ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2008; 134(6):1.208-16.
30. Moreno RP, Metnitz B, Adler L, Hoechtl A, Bauer P, Metnitz PG, et al. Sepsis mortality prediction based on predisposition, infection and response. *Intensive Care Med* 2008; 34(3):496-504.
31. Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2004; 39(2):206-17.
32. Luzzani A, Polati E, Dorizzi R, Rungatscher A, Pavan R, Merlini A. Comparison of procalcitonin and C-reactive protein as markers of sepsis. *Crit Care Med* 2003; 31(6):1.737-41.

33. Harbarth S, Holeckova K, Froidevaux C, Pittet D, Ricou B, Grau GE, et al. Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6, and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164(3):396-402.
34. Müller B, Harbarth S, Stolz D, Bingisser R, Mueller C, Leuppi J, et al. Diagnostic and prognostic accuracy of clinical and laboratory parameters in community-acquired pneumonia. *BMC Infect Dis* 2007; 7:10.
35. Chirouze C, Schuhmacher H, Rabaud C, Gil H, Khayat N, Estavoyer JM, et al. Low serum procalcitonin level accurately predicts the absence of bacteremia in adult patients with acute fever. *Clin Infect Dis* 2002; 35(2):156-61.
36. Gibot S, Kolopp-Sarda MN, Béné MC, Cravoisy A, Levy B, Faure GC, et al. Plasma level of a triggering receptor expressed on myeloid cells-1: its diagnostic accuracy in patients with suspected sepsis. *Ann Intern Med* 2004; 141(1):9-15.
37. Gibot S, Cravoisy A, Levy B, Bene MC, Faure G, Bollaert PE. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells and the diagnosis of pneumonia. *N Engl J Med* 2004; 350(5):451-8.
38. Ramírez P, Kot P, Marti V, Gómez MD, Martínez R, Sáiz V, et al. Diagnostic implications of soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in patients with acute respiratory distress syndrome and abdominal diseases: a preliminary observational study. *Crit Care* 2011; 15(1):R50.
39. Determann RM, Weisfelt M, De Gans J, Van der Ende A, Schultz MJ, Van de Beek D. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells 1: a biomarker for bacterial meningitis. *Intensive Care Med* 2006; 32(8):1.243-7.
40. Collins CE, La DT, Yang HT, Massin F, Gibot S, Faure G, et al. Elevated synovial expression of triggering receptor expressed on myeloid cells 1 in patients with septic arthritis or rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68(11):1.768-74.
41. Krüger S, Ewig S, Marre R, Papassotiropou J, Richter K, Von Baum H, et al. Procalcitonin predicts patients at low risk of death from community-acquired pneumonia across all CRB-65 classes. *Eur Respir J* 2008; 31(2):349-55.
42. Mesquida J, Borrat X, Lorente JA, Masip J, Baigorri F. Objectives of hemodynamic resuscitation. *Med Intensiva* 2011; 35(8):499-508.
43. Antonelli M, Levy M, Andrews PJ, Chastre J, Hudson LD, Manthous C, et al. Hemodynamic monitoring in shock and implications for management. International Consensus Conference, Paris, France, 27-28 April 2006. *Intensive Care Med* 2007; 33(4):575-90.
44. Reinhart K, Kuhn HJ, Hartog C, Bredle DL. Continuous central venous and pulmonary artery oxygen saturation monitoring in the critically ill. *Intensive Care Med* 2004; 30(8):1.572-8.
45. Shapiro NI, Howell MD, Talmor D, Nathanson LA, Lisbon A, Wolfe RE, et al. Serum lactate as a predictor of mortality in emergency department patients with infection. *Ann Emerg Med*. 2005; 45(5):524-8.
46. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001; 345(19):1.368-77.
47. Rivers EP, Coba V, Whitmill M. Early goal-directed therapy in severe sepsis and septic shock: a contemporary review of the literature. *Curr Opin Anaesthesiol* 2008; 21(2):128-40.
48. Yealy DM, Kellum JA, Huang DT, Barnato AE, Weissfeld LA, Pike F, et al. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med* 2014; 370(18):1.683-93.
49. Jones AE, Shapiro NI, Trzeciak S, Arnold RC, Claremont HA, Kline JA, et al. Lactate clearance vs central venous oxygen saturation as goals of early sepsis therapy: a randomized clinical trial. *JAMA* 2010; 303(8):739-46.



50. Jansen TC, Van Bommel J, Schoonderbeek FJ, Sleswijk Visser SJ, Van der Klooster JM, Lima AP, 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(6):752-61.
51. Zaragoza R, Gimeno C, Pemán J, Salavert M. *Microbiología aplicada al paciente crítico*. Madrid: Editorial Médica Panamericana, 2008.
52. O'Grady NP, Alexander M, Burns LA, Dellinger EP, Garland J, Heard SO, et al. Summary of recommendations: Guidelines for the Prevention of Intravascular Catheter-related Infections. *Clin Infect Dis* 2011; 52(9):1.087-99.
53. Murray PR, Masur H. Current approaches to the diagnosis of bacterial and fungal bloodstream infections in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2012; 40(12):3.277-82.
54. Cuenca-Estrella M, Verweij PE, Arendrup MC, Arikan-Akdagli S, Bille J, Donnelly JP, et al. ESC-MID\* guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: diagnostic procedures. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18(Suppl. 7):9-18.
55. Ayats J, Martín-Mazuelos E, Pemán J, Quindós G, Sánchez F, García-Rodríguez J, et al. Spanish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (SEIMC) guidelines for the diagnosis of invasive fungal infections. 2010 update. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2011; 29(1):39.e1-15.
56. Payeras A, Villoslada A, Garau M, Borrás M, Pareja A, Beingolea D, et al. Pneumococcal pneumonia in the era of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2011; 29(4):250-6.
57. Domínguez J, Galí N, Blanco S, Pedroso P, Prat C, Matas L, et al. Detection of *Streptococcus pneumoniae* antigen by a rapid immunochromatographic assay in urine samples. *Chest* 2001; 119(1):243-9.
58. Smith MD, Sheppard CL, Hogan A, Harrison TG, Dance DA, Derrington P, et al. Diagnosis of *Streptococcus pneumoniae* infections in adults with bacteremia and community-acquired pneumonia: clinical comparison of pneumococcal PCR and urinary antigen detection. *J Clin Microbiol* 2009; 47(4):1.046-9.
59. Selickman J, Paxos M, File TM, Seltzer R, Bonilla H. Performance measure of urinary antigen in patients with *Streptococcus pneumoniae* bacteremia. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2010; 67(2):129-33.
60. Bruin JP, Diederén BM. Evaluation of Meridian TRU Legionella®, a new rapid test for detection of *Legionella pneumophila* serogroup 1 antigen in urine samples. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2013; 32(3):333-4.
61. Held J. Increasing the sensitivity of the BinaxNOW Legionella urinary antigen immunochromatographic test by additional readings at later time points. *J Med Microbiol* 2012; 61(Pt. 6):884-5.
62. Sordé R, Falcó V, Lowak M, Domingo E, Ferrer A, Burgos J, et al. Current and potential usefulness of pneumococcal urinary antigen detection in hospitalized patients with community-acquired pneumonia to guide antimicrobial therapy. *Arch Intern Med* 2011; 171(2):166-72.
63. Pérez J, Culebras E, Baos E, Álvarez-Buylla A, Rodríguez-Avial I, Candel FJ, et al. Clinical use of rapid assays for the detection of influenza A/H1N1. *Rev Esp Quimioter* 2010; 23(4):215-6.
64. (CDC) CfDCaP. Evaluation of rapid influenza diagnostic tests for detection of novel influenza A (H1N1) Virus - United States, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009; 58(30):826-9.
65. Reinhart K, Bauer M, Riedemann NC, Hartog CS. New approaches to sepsis: molecular diagnostics and biomarkers. *Clin Microbiol Rev* 2012; 25(4):609-34.
66. Ecker DJ, Sampath R, Li H, Massire C, Matthews HE, Toleno D, et al. New technology for rapid molecular diagnosis of bloodstream infections. *Expert Rev Mol Diagn* 2010; 10(4):399-415.

67. Peters RP, Van Agtmael MA, Danner SA, Savelkoul PH, Vandenbroucke-Grauls CM. New developments in the diagnosis of bloodstream infections. *Lancet Infect Dis* 2004; 4(12):751-60.
68. Scott LJ. Verigene® gram-positive blood culture nucleic acid test. *Mol Diagn Ther* 2013; 17(2):117-22.
69. Tissari P, Zumla A, Tarkka E, Mero S, Savolainen L, Vaara M, 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(9710):224-30.
70. Biendo M, Mammeri H, Pluquet E, Guillon H, Rousseau F, Canarelli B, et al. Value of Xpert MRSA/SA blood culture assay on the Gene Xpert® Dx System for rapid detection of *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative staphylococci in patients with staphylococcal bacteremia. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2013; 75(2):139-43.
71. Dark PM, Dean P, Warhurst G. Bench-to-bedside review: the promise of rapid infection diagnosis during sepsis using polymerase chain reaction-based pathogen detection. *Crit Care* 2009; 13(4):217.
72. Dark P, Wilson C, Blackwood B, McAuley DF, Perkins GD, McMullan R, et al. Accuracy of LightCycler(R) SeptiFast for the detection and identification of pathogens in the blood of patients with suspected sepsis: a systematic review protocol. *BMJ Open* 2012; 2(1):e000392.
73. Fitting C, Parlato M, Adib-Conquy M, Memain N, Philippart F, Misset B, et al. DNAemia detection by multiplex PCR and biomarkers for infection in systemic inflammatory response syndrome patients. *PLoS One* 2012; 7(6):e38916.
74. Perel P, Roberts I. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 6:CD000567.
75. Bayer O, Reinhart K, Kohl M, Kabisch B, Marshall J, Sakr Y, et al. Effects of fluid resuscitation with synthetic colloids or crystalloids alone on shock reversal, fluid balance, and patient outcomes in patients with severe sepsis: a prospective sequential analysis. *Crit Care Med* 2012; 40(9):2.543-51.
76. Delaney AP, Dan A, McCaffrey J, Finfer S. The role of albumin as a resuscitation fluid for patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2011; 39(2):386-91.
77. Finfer S, McEvoy S, Bellomo R, McArthur C, Myburgh J, Norton R, et al. Impact of albumin compared to saline on organ function and mortality of patients with severe sepsis. *Intensive Care Med* 2011; 37(1):86-96.
78. Caironi P, Tognoni G, Masson S, Fumagalli R, Pesenti A, Romero M, et al. Albumin replacement in patients with severe sepsis or septic shock. *N Engl J Med* 2014; 370(15):1.412-21.
79. Guidet B, Martinet O, Boulain T, Philippart F, Poussel JF, Maizel J, et al. Assessment of hemodynamic efficacy and safety of 6% hydroxyethylstarch 130/0.4 vs. 0.9% NaCl fluid replacement in patients with severe sepsis: The CRYSTMAS study. *Crit Care* 2012; 16(3):R94.
80. Perner A, Haase N, Guttormsen AB, Tenhunen J, Klemenzson G, Åneman A, et al. Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *N Engl J Med* 2012; 367(2):124-34.
81. Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R, Billot L, Cass A, Gattas D, et al. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *N Engl J Med* 2012; 367(20):1.901-11.
82. Murphy CV, Schramm GE, Doherty JA, Reichley RM, Gajic O, Afessa B, et al. The importance of fluid management in acute lung injury secondary to septic shock. *Chest* 2009; 136(1):102-9.
83. Asfar P, Meziani F, Hamel JF, Grelon F, Megarbane B, Anguel N, et al. High versus low blood-pressure target in patients with septic shock. *N Engl J Med* 2014; 370(17):1.583-93.
84. De Backer D, Aldecoa C, Njimi H, Vincent JL. Dopamine versus norepinephrine in the treatment of septic shock: a meta-analysis\*. *Crit Care Med* 2012; 40(3):725-30.

85. Levy B, Bollaert PE, Charpentier C, Nace L, Audibert G, Bauer P, 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(3):282-7.
86. Annane D, Vignon P, Renault A, Bollaert PE, Charpentier C, Martin C, et al. Norepinephrine plus dobutamine versus epinephrine alone for management of septic shock: a randomised trial. *Lancet* 2007; 370(9588):676-84.
87. Seguin P, Bellissant E, Le Tulzo Y, Laviolle B, Lessard Y, Thomas R, et al. Effects of epinephrine compared with the combination of dobutamine and norepinephrine on gastric perfusion in septic shock. *Clin Pharmacol Ther* 2002; 71(5):381-8.
88. Myburgh JA, Higgins A, Jovanovska A, Lipman J, Ramakrishnan N, Santamaria J, et al. A comparison of epinephrine and norepinephrine in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2008; 34(12):2.226-34.
89. Russell JA. Bench-to-bedside review: Vasopressin in the management of septic shock. *Crit Care* 2011; 15(4):226.
90. Russell JA, Walley KR, Singer J, Gordon AC, Hébert PC, Cooper DJ, et al. Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. *N Engl J Med* 2008; 358(9):877-87.
91. Morelli A, Ertmer C, Rehberg S, Lange M, Orecchioni A, Laderchi A, et al. Phenylephrine versus norepinephrine for initial hemodynamic support of patients with septic shock: a randomized, controlled trial. *Crit Care* 2008; 12(6):R143.
92. Jain G, Singh DK. Comparison of phenylephrine and norepinephrine in the management of dopamine-resistant septic shock. *Indian J Crit Care Med* 2010; 14(1):29-34.
93. Kellum JA, M Decker J. Use of dopamine in acute renal failure: a meta-analysis. *Crit Care Med* 2001; 29(8):1.526-31.
94. Sakr Y, Dubois MJ, De Backer D, Creteur J, Vincent JL. Persistent microcirculatory alterations are associated with organ failure and death in patients with septic shock. *Crit Care Med* 2004; 32(9):1.825-31.
95. De Backer D, Creteur J, Dubois MJ, Sakr Y, Koch M, Verdant C, 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(2):403-8.
96. Morelli A, Donati A, Ertmer C, Rehberg S, Lange M, Orecchioni A, et al. Levosimendan for resuscitating the microcirculation in patients with septic shock: a randomized controlled study. *Crit Care* 2010; 14(6):R232.
97. Schumer W. Steroids in the treatment of clinical septic shock. *Ann Surg* 1976; 184(3):333-41.
98. Bone RC, Fisher CJ, Clemmer TP, Slotman GJ, Metz CA, Balk RA. A controlled clinical trial of high-dose methylprednisolone in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 1987; 317(11):653-8.
99. Effect of high-dose glucocorticoid therapy on mortality in patients with clinical signs of systemic sepsis. The Veterans Administration Systemic Sepsis Cooperative Study Group. *N Engl J Med* 1987; 317(11):659-65.
100. Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, Briegel J, Confalonieri M, De Gaudio R, et al. Corticosteroids in the treatment of severe sepsis and septic shock in adults: a systematic review. *JAMA* 2009; 301(22):2.362-75.
101. Minneci PC, Deans KJ, Eichacker PQ, Natanson C. The effects of steroids during sepsis depend on dose and severity of illness: an updated meta-analysis. *Clin Microbiol Infect* 2009; 15(4):308-18.

102. Sprung CL, Annane D, Keh D, Moreno R, Singer M, Freivogel K, et al. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med* 2008; 358(2):111-24.
103. Sligl WI, Milner DA, Sundar S, Mphatswe W, Majumdar SR. Safety and efficacy of corticosteroids for the treatment of septic shock: A systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2009; 49(1):93-101.
104. Annane D, Sébille V, Charpentier C, Bollaert PE, François B, Korach JM, et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 2002; 288(7):862-71.
105. Patel GP, Balk RA. Systemic steroids in severe sepsis and septic shock. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185(2):133-9.
106. Weber-Carstens S, Deja M, Bercker S, Dimroth A, Ahlers O, Kaisers U, et al. Impact of bolus application of low-dose hydrocortisone on glycemic control in septic shock patients. *Intensive Care Med* 2007; 33(4):730-3.
107. Huh JW, Choi HS, Lim CM, Koh Y, Oh YM, Shim TS, et al. Low-dose hydrocortisone treatment for patients with septic shock: a pilot study comparing 3 days with 7 days. *Respirology* 2011; 16(7):1.088-95.
108. Sztrymf B, Messika J, Bertrand F, Hurel D, Leon R, Dreyfuss D, et al. Beneficial effects of humidified high flow nasal oxygen in critical care patients: a prospective pilot study. *Intensive Care Med* 2011; 37(11):1.780-6.
109. Masclans JR, Roca O. High-flow oxygen therapy in acute respiratory failure. *Clinical Pulmonary Medicine* 2012; 19(3):127-30.
110. Delclaux C, L'Her E, Alberti C, Mancebo J, Abroug F, Conti G, et al. Treatment of acute hypoxemic nonhypercapnic respiratory insufficiency with continuous positive airway pressure delivered by a face mask: A randomized controlled trial. *JAMA* 2000; 284(18):2.352-60.
111. Domenighetti G, Moccia A, Gayer R. Observational case-control study of non-invasive ventilation in patients with ARDS. *Monaldi Arch Chest Dis* 2008; 69(1):5-10.
112. Rana S, Jenad H, Gay PC, Buck CF, Hubmayr RD, Gajic O. Failure of non-invasive ventilation in patients with acute lung injury: observational cohort study. *Crit Care* 2006; 10(3):R79.
113. Nava S, Hill N. Non-invasive ventilation in acute respiratory failure. *Lancet* 2009; 374(9685):250-9.
114. Antonelli M, Conti G, Esquinas A, Montini L, Maggiore SM, Bello G, et al. A multiple-center survey on the use in clinical practice of noninvasive ventilation as a first-line intervention for acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2007; 35(1):18-25.
115. Antonelli M, Conti G, Bufi M, Costa MG, Lappa A, Rocco M, et al. Noninvasive ventilation for treatment of acute respiratory failure in patients undergoing solid organ transplantation: a randomized trial. *JAMA* 2000; 283(2):235-41.
116. Hilbert G, Gruson D, Vargas F, Valentino R, Gbikpi-Benissan G, Dupon M, et al. Noninvasive ventilation in immunosuppressed patients with pulmonary infiltrates, fever, and acute respiratory failure. *N Engl J Med* 2001; 344(7):481-7.
117. Curtis JR, Cook DJ, Sinuff T, White DB, Hill N, Keenan SP, et al. Noninvasive positive pressure ventilation in critical and palliative care settings: understanding the goals of therapy. *Crit Care Med* 2007; 35(3):932-9.
118. Yeow ME, Santanilla JI. Noninvasive positive pressure ventilation in the emergency department. *Emerg Med Clin North Am* 2008; 26(3):835-47, x.
119. Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, Magaldi RB, Schettino GP, Lorenzi-Filho G, et al. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1998; 338(6):347-54.

120. Brochard L, Roudot-Thoraval F, Roupie E, Delclaux C, Chastre J, Fernández-Mondéjar 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(6):1.831-8.
121. Stewart TE, Meade MO, Cook DJ, Granton JT, Hodder RV, Lapinsky SE, et al. Evaluation of a ventilation strategy to prevent barotrauma in patients at high risk for acute respiratory distress syndrome. Pressure- and Volume-Limited Ventilation Strategy Group. *N Engl J Med* 1998; 338(6):355-61.
122. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *N Engl J Med* 2000; 342(18):1.301-8.
123. Kallet RH, Liu K, Tang J. Management of acidosis during lung-protective ventilation in acute respiratory distress syndrome. *Respir Care Clin N Am* 2003; 9(4):437-56.
124. Determann RM, Royakkers A, Wolthuis EK, Vlaar AP, Choi G, Paulus F, et al. Ventilation with lower tidal volumes as compared with conventional tidal volumes for patients without acute lung injury: a preventive randomized controlled trial. *Crit Care* 2010; 14(1):R1.
125. Briel M, Meade M, Mercat A, Brower RG, Talmor D, Walter SD, 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(9):865-73.
126. Fan E, Wilcox ME, Brower RG, Stewart TE, Mehta S, Lapinsky SE, et al. Recruitment maneuvers for acute lung injury: a systematic review. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178(11):1.156-63.
127. Sud S, Friedrich JO, Taccone P, Polli F, Adhikari NK, Latini R, et al. Prone ventilation reduces mortality in patients with acute respiratory failure and severe hypoxemia: systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2010; 36(4):585-99.
128. Guérin C, Reignier J, Richard JC, Beuret P, Gacouin A, Boulain T, et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2013; 368(23):2.159-68.
129. Drakulovic MB, Torres A, Bauer TT, Nicolas JM, Nogué S, Ferrer M. Supine body position as a risk factor for nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients: a randomised trial. *Lancet* 1999; 354(9193):1.851-8.
130. Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR, Thompson BT, Hayden D, DeBoisblanc B, et al. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med* 2006; 354(24):2.564-75.
131. Bagshaw SM, Bellomo R. The influence of volume management on outcome. *Curr Opin Crit Care* 2007; 13(5):541-8.
132. Payen D, Mateo J, Cavallion JM, Fraisse F, Floriot C, Vicaud E, et al. Impact of continuous venovenous hemofiltration on organ failure during the early phase of severe sepsis: a randomized controlled trial. *Crit Care Med* 2009; 37(3):803-10.
133. Mehta RL, McDonald B, Gabbai FB, Pahl M, Pascual MT, Farkas A, et al. A randomized clinical trial of continuous versus intermittent dialysis for acute renal failure. *Kidney Int* 2001; 60(3):1.154-63.
134. Gasparović V, Filipović-Grcić I, Merkle M, Pisl Z. Continuous renal replacement therapy (CRRT) or intermittent hemodialysis (IHD)--what is the procedure of choice in critically ill patients? *Ren Fail* 2003; 25(5):855-62.
135. Augustine JJ, Sandy D, Seifert TH, Paganini EP. A randomized controlled trial comparing intermittent with continuous dialysis in patients with ARF. *Am J Kidney Dis* 2004; 44(6):1.000-7.
136. Uehlinger DE, Jakob SM, Ferrari P, Eichelberger M, Huynh-Do U, Marti HP, et al. Comparison of continuous and intermittent renal replacement therapy for acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20(8):1.630-7.

137. Vinsonneau C, Camus C, Combes A, Costa de Beauregard MA, Klouche K, Boulain T, et al. Continuous venovenous haemodiafiltration versus intermittent haemodialysis for acute renal failure in patients with multiple-organ dysfunction syndrome: a multicentre randomised trial. *Lancet* 2006; 368(9533):379-85.
138. Lins RL, Elseviers MM, Van der Niepen P, Hoste E, Malbrain ML, Damas P, et al. Intermittent versus continuous renal replacement therapy for acute kidney injury patients admitted to the intensive care unit: results of a randomized clinical trial. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24(2):512-8.
139. Kellum JA, Angus DC, Johnson JP, Leblanc M, Griffin M, Ramakrishnan N, et al. Continuous versus intermittent renal replacement therapy: a meta-analysis. *Intensive Care Med* 2002; 28(1):29-37.
140. 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(5):875-85.
141. Pannu N, Klarenbach S, Wiebe N, Manns B, Tonelli M, Network AKD. Renal replacement therapy in patients with acute renal failure: a systematic review. *JAMA* 2008; 299(7):793-805.
142. Bagshaw SM, Berthiaume LR, Delaney A, Bellomo R. Continuous versus intermittent renal replacement therapy for critically ill patients with acute kidney injury: a meta-analysis. *Crit Care Med* 2008; 36(2):610-7.
143. John S, Griesbach D, Baumgärtel M, Weihprecht H, Schmieder RE, Geiger H. 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(2):320-7.
144. Lin YF, Ko WJ, Chu TS, Chen YS, Wu VC, Chen YM, et al. The 90-day mortality and the subsequent renal recovery in critically ill surgical patients requiring acute renal replacement therapy. *Am J Surg* 2009; 198(3):325-32.
145. Wald R, Friedrich JO, Bagshaw SM, Burns KE, Garg AX, Hladunewich MA, et al. Optimal Mode of clearance in critically ill patients with Acute Kidney Injury (OMAKI) - a pilot randomized controlled trial of hemofiltration versus hemodialysis: a Canadian Critical Care Trials Group project. *Crit Care* 2012; 16(5):R205.
146. Ronco C, Bellomo R, Homel P, Brendolan A, Dan M, Piccinni 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(9223):26-30.
147. Palevsky PM, Zhang JH, O'Connor TZ, Chertow GM, Crowley ST, Choudhury D, et al. Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury. *N Engl J Med* 2008; 359(1):7-20.
148. Bellomo R, Cass A, Cole L, Finfer S, Gallagher M, Lo S, et al. Intensity of continuous renal-replacement therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009; 361(17):1.627-38.
149. Joannes-Boyau O, Honoré PM, Pérez P, Bagshaw SM, Grand H, Canivet JL, et al. High-volume versus standard-volume haemofiltration for septic shock patients with acute kidney injury (IVOIRE study): a multicentre randomized controlled trial. *Intensive Care Med* 2013; 39(9):1.535-46.
150. Zhang Z, Xu X, Zhu H. Intensive- vs less-intensive-dose continuous renal replacement therapy for the intensive care unit-related acute kidney injury: a meta-analysis and systematic review. *J Crit Care* 2010; 25(4):595-600.
151. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2001; 345(19):1.359-67.
152. Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, Dhingra V, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009; 360(13):1.283-97.

153. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, Meersseman W, Wouters PJ, Milants I, et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med* 2006; 354(5):449-61.
154. Griesdale DE, De Souza RJ, Van Dam RM, Heyland DK, Cook DJ, Malhotra A, et al. Intensive insulin therapy and mortality among critically ill patients: a meta-analysis including NICE-SUGAR study data. *CMAJ* 2009; 180(8):821-7.
155. Marik PE, Preiser JC. Toward understanding tight glycemic control in the ICU: a systematic review and metaanalysis. *Chest* 2010; 137(3):544-51.
156. Park S, Kim DG, Suh GY, Kang JG, Ju YS, Lee YJ, et al. Mild hypoglycemia is independently associated with increased risk of mortality in patients with sepsis: a 3-year retrospective observational study. *Crit Care* 2012; 16(5):R189.
157. Kanji S, Buffie J, Hutton B, Bunting PS, Singh A, McDonald K, et al. Reliability of point-of-care testing for glucose measurement in critically ill adults. *Crit Care Med* 2005; 33(12):2.778-85.
158. Gramlich L, Kichian K, Pinilla J, Rodych NJ, Dhaliwal R, Heyland DK. Does enteral nutrition compared to parenteral nutrition result in better outcomes in critically ill adult patients? A systematic review of the literature. *Nutrition* 2004; 20(10):843-8.
159. Kreymann KG, Berger MM, Deutz NE, Hiesmayr M, Jolliet P, Kazandjiev G, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Intensive care. *Clin Nutr* 2006; 25(2):210-23.
160. Singer P, Berger MM, Van den Berghe G, Biolo G, Calder P, Forbes A, et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: intensive care. *Clin Nutr* 2009; 28(4):387-400.
161. Ortiz Leyba C, Montejo González JC, Vaquerizo Alonso C, (SEMICYUC-SENPE) SSolCMAcu-SSoPaEN. Guidelines for specialized nutritional and metabolic support in the critically-ill patient. Update. Consensus of the Spanish Society of Intensive Care Medicine and Coronary Units-Spanish Society of Parenteral and Enteral Nutrition (SEMICYUC-SENPE): patient with sepsis. *Med Intensiva* 2011; 35(Suppl. 1):72-6.
162. Elke G, Schädler D, Engel C, Bogatsch H, Frerichs I, Ragaller M, et al. Current practice in nutritional support and its association with mortality in septic patients--results from a national, prospective, multicenter study. *Crit Care Med* 2008; 36(6):1.762-7.
163. Bertolini G, Iapichino G, Radrizzani D, Facchini R, Simini B, Bruzzone P, 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(5):834-40.
164. Heyland DK, Novak F, Drover JW, Jain M, Su X, Suchner U. Should immunonutrition become routine in critically ill patients? A systematic review of the evidence. *JAMA* 2001; 286(8):944-53.
165. Montejo JC, Zarazaga A, López-Martínez J, Urrutia G, Roqué M, Blesa AL, et al. Immunonutrition in the intensive care unit. A systematic review and consensus statement. *Clin Nutr* 2003; 22(3):221-33.
166. Marik PE, Zaloga GP. Immunonutrition in critically ill patients: a systematic review and analysis of the literature. *Intensive Care Med* 2008; 34(11):1.980-90.
167. Pontes-Arruda A, Aragão AM, Albuquerque JD. Effects of enteral feeding with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid, and antioxidants in mechanically ventilated patients with severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2006; 34(9):2.325-33.
168. Grau-Carmona T, Morán-García V, García-de-Lorenzo A, Heras-de-la-Calle G, Quesada-Bellver B, López-Martínez J, et al. Effect of an enteral diet enriched with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid and anti-oxidants on the outcome of mechanically ventilated, critically ill, septic patients. *Clin Nutr* 2011; 30(5):578-84.
169. Déchelotte P, Hasselmann M, Cynober L, Allaouchiche B, Coëffier M, Heeketsweiler B, et al. L-alanyl-L-glutamine dipeptide-supplemented total parenteral nutrition reduces infectious complications and glucose intolerance in critically ill patients: the French controlled, randomized, double-blind, multicenter study. *Crit Care Med* 2006; 34(3):598-604.

170. Grau T, Bonet A, Miñambres E, Piñeiro L, Irlés JA, Robles A, et al. 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(6):1.263-8.
171. Beale RJ, Sherry T, Lei K, Campbell-Stephen L, McCook J, Smith J, et al. Early enteral supplementation with key pharmaconutrients improves Sequential Organ Failure Assessment score in critically ill patients with sepsis: outcome of a randomized, controlled, double-blind trial. *Crit Care Med* 2008; 36(1):131-44.
172. Heyland D, Muscedere J, Wischmeyer PE, Cook D, Jones G, Albert M, et al. A randomized trial of glutamine and antioxidants in critically ill patients. *N Engl J Med* 2013; 368(16):1.489-97.
173. Heller AR, Rössler S, Litz RJ, Stehr SN, Heller SC, Koch R, et al. Omega-3 fatty acids improve the diagnosis-related clinical outcome. *Crit Care Med* 2006; 34(4):972-9.
174. Friesecke S, Lotze C, Köhler J, Heinrich A, Felix SB, Abel P. Fish oil supplementation in the parenteral nutrition of critically ill medical patients: a randomised controlled trial. *Intensive Care Med* 2008; 34(8):1411-20.
175. Barbosa VM, Miles EA, Calhau C, Lafuente E, Calder PC. Effects of a fish oil containing lipid emulsion on plasma phospholipid fatty acids, inflammatory markers, and clinical outcomes in septic patients: a randomized, controlled clinical trial. *Crit Care* 2010; 14(1):R5.
176. Berger MM, Chioléro RL. Antioxidant supplementation in sepsis and systemic inflammatory response syndrome. *Crit Care Med* 2007; 35(9 Suppl.):S584-90.
177. Angstwurm MW, Engelmann L, Zimmermann T, Lehmann C, Spes CH, Abel P, et al. Selenium in Intensive Care (SIC): results of a prospective randomized, placebo-controlled, multiple-center study in patients with severe systemic inflammatory response syndrome, sepsis, and septic shock. *Crit Care Med* 2007; 35(1):118-26.
178. Forceville X, Laviolle B, Annane D, Vitoux D, Bleichner G, Korach JM, et al. Effects of high doses of selenium, as sodium selenite, in septic shock: a placebo-controlled, randomized, double-blind, phase II study. *Crit Care* 2007; 11(4):R73.
179. Hébert PC, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Martin C, Pagliarello G, et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med* 1999; 340(6):409-17.
180. Marik PE, Sibbald WJ. Effect of stored-blood transfusion on oxygen delivery in patients with sepsis. *JAMA* 1993; 269(23):3.024-9.
181. Lorente JA, Landín L, De Pablo R, Renes E, Rodríguez-Díaz R, Liste D. Effects of blood transfusion on oxygen transport variables in severe sepsis. *Crit Care Med* 1993; 21(9):1.312-8.
182. Fernandes CJ, Akamine N, De Marco FV, De Souza JA, Lagudis S, Knobel E. Red blood cell transfusion does not increase oxygen consumption in critically ill septic patients. *Crit Care* 2001; 5(6):362-7.
183. Liembruno G, Bennardello F, Lattanzio A, Piccoli P, Rossetti G, Group ISOtMaISW. Recommendations for the transfusion of plasma and platelets. *Blood Transfus* 2009; 7(2):132-50.
184. Schiffer CA, Anderson KC, Bennett CL, Bernstein S, Elting LS, Goldsmith M, et al. Platelet transfusion for patients with cancer: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2001; 19(5):1.519-38.
185. British Committee for Standards in Haematology BoTTF. Guidelines for the use of platelet transfusions. *Br J Haematol* 2003; 122(1):10-23.
186. Warren BL, Eid A, Singer P, Pillay SS, Carl P, Novak I, et al. Caring for the critically ill patient. High-dose antithrombin III in severe sepsis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 286(15):1.869-78.



187. Werdan K, Pilz G, Bujdoso O, Fraunberger P, Neeser G, Schmieder RE, et al. Score-based immunoglobulin G therapy of patients with sepsis: the SBITS study. *Crit Care Med* 2007; 35(12):2.693-701.
188. Döcke WD, Randow F, Syrbe U, Krausch D, Asadullah K, Reinke P, et al. Monocyte deactivation in septic patients: restoration by IFN-gamma treatment. *Nat Med* 1997; 3(6):678-81.
189. Scheffold JC, Von Haehling S, Corsepis M, Pohle C, Kruschke P, Zuckermann H, et al. A novel selective extracorporeal intervention in sepsis: immunoabsorption of endotoxin, interleukin 6, and complement-activating product 5a. *Shock* 2007; 28(4):418-25.
190. Hamilton JA. Colony-stimulating factors in inflammation and autoimmunity. *Nat Rev Immunol* 2008; 8(7):533-44.
191. Bo L, Wang F, Zhu J, Li J, Deng X. Granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) and granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF) for sepsis: a meta-analysis. *Crit Care* 2011; 15(1):R58.
192. Meisel C, Scheffold JC, Pschowski R, Baumann T, Hetzger K, Gregor J, et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor to reverse sepsis-associated immunosuppression: a double-blind, randomized, placebo-controlled multicenter trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180(7):640-8.
193. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, 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(6):1.589-96.
194. Kumar A, Ellis P, Arabi Y, Roberts D, Light B, Parrillo JE, et al. Initiation of inappropriate antimicrobial therapy results in a fivefold reduction of survival in human septic shock. *Chest* 2009; 136(5):1.237-48.
195. Ferrer R, Artigas A, Suárez D, Palencia E, Levy MM, Arenzana A, et al. Effectiveness of treatments for severe sepsis: a prospective, multicenter, observational study. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180(9):861-6.
196. Gaieski DF, Mikkelsen ME, Band RA, Pines JM, Massone R, Furia FF, 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(4):1.045-53.
197. Paul M, Shani V, Muchtar E, Kariv G, Robenshtok E, Leibovici L. Systematic review and meta-analysis of the efficacy of appropriate empiric antibiotic therapy for sepsis. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54(11):4.851-63.
198. Retamar P, Portillo MM, López-Prieto MD, Rodríguez-López F, de Cueto M, García MV, et al. Impact of inadequate empirical therapy on the mortality of patients with bloodstream infections: a propensity score-based analysis. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56(1):472-8.
199. Hranjec T, Rosenberger LH, Swenson B, Metzger R, Flohr TR, Politano AD, et al. Aggressive versus conservative initiation of antimicrobial treatment in critically ill surgical patients with suspected intensive-care-unit-acquired infection: a quasi-experimental, before and after observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 2012; 12(10):774-80.
200. Ferrer R, Martín-Loeches I, Philips G, Osborn T, Townsend S, Dellinger P, Artigas A, Schorr C, Levy M. 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(8):1.749-55.
201. Barie PS, Hydo LJ, Shou J, Larone DH, Eachempati SR. Influence of antibiotic therapy on mortality of critical surgical illness caused or complicated by infection. *Surg Infect (Larchmt)* 2005; 6(1):41-54.

202. Leibovici L, Shraga I, Drucker M, Konigsberger H, Samra Z, Pitlik SD. The benefit of appropriate empirical antibiotic treatment in patients with bloodstream infection. *J Intern Med* 1998; 244(5):379-86.
203. Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. *Chest* 2000; 118(1):146-55.
204. 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(8):1.651-64.
205. Kumar A, Zarychanski R, Light B, Parrillo J, Maki D, Simon D, et al. Early combination antibiotic therapy yields improved survival compared with monotherapy in septic shock: a propensity-matched analysis. *Crit Care Med* 2010; 38(9):1.773-85.
206. Micek ST, Welch EC, Khan J, Pervez M, Doherty JA, Reichley RM, 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(5):1.742-8.
207. Al-Hasan MN, Wilson JW, Lahr BD, Thomsen KM, Eckel-Passow JE, Vetter EA, et al. Beta-lactam and fluoroquinolone combination antibiotic therapy for bacteremia caused by gram-negative bacilli. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53(4):1.386-94.
208. Klastersky J. Management of fever in neutropenic patients with different risks of complications. *Clin Infect Dis* 2004; 39(Suppl. 1):S32-7.
209. Martín-Loeches I, Lisboa T, Rodríguez A, Putensen C, Annane D, Garnacho-Montero J, et al. Combination antibiotic therapy with macrolides improves survival in intubated patients with community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med* 2010; 36(4):612-20.
210. Rodríguez A, Mendiá A, Sirvent JM, Barcenilla F, De la Torre-Prados MV, Solé-Violán J, et al. Combination antibiotic therapy improves survival in patients with community-acquired pneumonia and shock. *Crit Care Med* 2007; 35(6):1.493-8.
211. Garnacho-Montero J, Sa-Borges M, Solé-Violán J, Barcenilla F, Escobedo-Ortega A, Ochoa M, et al. Optimal management therapy for *Pseudomonas aeruginosa* ventilator-associated pneumonia: an observational, multicenter study comparing monotherapy with combination antibiotic therapy. *Crit Care Med* 2007; 35(8):1.888-95.
212. 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(3):214.
213. Rodríguez A, Vidaur Tello L, Condomines J. Uso de antibióticos en la sepsis, sepsis grave y shock séptico (una estrategia basada en el paciente e inspirada en "The Tarragona Strategy"). In: Torradella P, editor. *Sepsis, sepsis grave y shock séptico*. Barcelona: EdikaMed, 2005; 107-19.
214. Varghese JM, Roberts JA, Lipman J. Antimicrobial pharmacokinetic and pharmacodynamic issues in the critically ill with severe sepsis and septic shock. *Crit Care Clin* 2011; 27(1):19-34.
215. Cubicin: EPAR-Product Information. European Medicines Agency 2012.
216. Rodríguez-Baño J, Paño-Pardo JR, Álvarez-Rocha L, Asensio A, Calbo E, Cercenado E, et al. Programs for optimizing the use of antibiotics (PROA) in Spanish hospitals: GEIH-SEIMC, SEFH and SEMPSPH consensus document. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2012; 30(1):22.e1-e3.
217. Masterton RG. The new treatment paradigm and the role of carbapenems. *Int J Antimicrob Agents* 2009; 33(2):105-10.
218. Dellit TH, Owens RC, McGowan JE, Gerding DN, Weinstein RA, Burke JP, et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis* 2007; 44(2):159-77.

219. Heenen S, Jacobs F, Vincent JL. Antibiotic strategies in severe nosocomial sepsis: why do we not de-escalate more often? *Crit Care Med* 2012; 40(5):1.404-9.
220. 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* 2013; 3:CD007934.
221. Lisboa T, Rello J. De-escalation in lower respiratory tract infections. *Curr Opin Pulm Med* 2006; 12(5):364-8.
222. Rello J, Vidaur L, Sandiumenge A, Rodríguez A, Gualis B, Boque C, et al. De-escalation therapy in ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2004; 32(11):2.183-90.
223. Soo Hoo GW, Wen YE, Nguyen TV, Goetz MB. Impact of clinical guidelines in the management of severe hospital-acquired pneumonia. *Chest* 2005; 128(4):2.778-87.
224. Álvarez-Lerma F, Álvarez B, Luque P, Ruiz F, Domínguez-Roldán JM, Quintana E, et al. Empiric broad-spectrum antibiotic therapy of nosocomial pneumonia in the intensive care unit: a prospective observational study. *Crit Care* 2006; 10(3):R78.
225. Eachempati SR, Hydo LJ, Shou J, Barie PS. Does de-escalation of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia affect the likelihood of recurrent pneumonia or mortality in critically ill surgical patients? *J Trauma* 2009; 66(5):1.343-8.
226. Joung MK, Lee JA, Moon SY, Cheong HS, Joo EJ, Ha YE, et al. Impact of de-escalation therapy on clinical outcomes for intensive care unit-acquired pneumonia. *Crit Care* 2011; 15(2):R79.
227. Rolston KV, Mahajan SN, Chemaly RF. Antimicrobial de-escalation in cancer patients. *Infection* 2012; 40(2):223-4; author reply 9-30.
228. Shime N, Satake S, Fujita N. De-escalation of antimicrobials in the treatment of bacteraemia due to antibiotic-sensitive pathogens in immunocompetent patients. *Infection* 2011; 39(4):319-25.
229. Morel J, Casotto J, Jospé R, Aubert G, Terrana R, Dumont A, 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(6):R225.
230. Mensa J, Gatell J, García J, Letang E, López-Suñé E. *Guía de Terapéutica Antimicrobiana*. Barcelona: Antares, 2013.
231. *Procedimientos en microbiología clínica: Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. Available from: <http://www.seimc.org/documentos/protocolos/microbiologia/>.
232. Kollef MH, Morrow LE, Niederman MS, Leeper KV, Anzueto A, Benz-Scott L, et al. Clinical characteristics and treatment patterns among patients with ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2006; 129(5):1.210-8.
233. Álvarez F, Olaechea P, Grau S, Marín M, Domínguez A, Martínez-Lanao J, et al. Recommendations for antibiotic monitoring in ICU patients. *Farm Hosp* 2008; 32(2):113-23.
234. Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer JC, Moellering R, Craig W, Billeter M, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: a consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health Syst Pharm* 2009; 66(1):82-98.
235. Hanberger H, Edlund C, Furebring M, G Giske C, Melhus A, Nilsson LE, et al. Rational use of aminoglycosides--review and recommendations by the Swedish Reference Group for Antibiotics (SRGA). *Scand J Infect Dis* 2013; 45(3):161-75.
236. Cataldo MA, Tacconelli E, Grilli E, Pea F, Petrosillo N. Continuous versus intermittent infusion of vancomycin for the treatment of Gram-positive infections: systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2012; 67(1):17-24.

237. Burton M, Shaw L, Schentag J, Evans W. Applied pharmacokinetics & pharmacodynamics, principles of therapeutic drug monitoring. 4<sup>o</sup> ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2006.
238. Dhillon S, Kostrzewski A. Clinical pharmacokinetics. Londres: Pharmaceutical Press, 2006.
239. Guirao X, Arias J, Badía JM, García-Rodríguez JA, Mensa J, Álvarez-Lerma F, et al. Recommendations in the empiric anti-infective agents of intra-abdominal infection. *Rev Esp Quimioter* 2009; 22(3):151-72.
240. Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, Rodvold KA, Goldstein EJ, Baron EJ, 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. *Clin Infect Dis* 2010; 50(2):133-64.
241. Cattani P, Yin DD, Sarfati E, Lyu R, De Zelicourt M, Fagnani F. Cost of care for inpatients with community-acquired intra-abdominal infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002; 21(11):787-93.
242. Alcocer F, López E, Calva JJ, Herrera MF. Antibiotic therapy in secondary peritonitis: towards a definition of its optimal duration. *Rev Invest Clin* 2001; 53(2):121-5.
243. Basoli A, Chirletti P, Cirino E, D'Ovidio NG, Doglietto GB, Giglio D, et al. A prospective, double-blind, multicenter, randomized trial comparing ertapenem 3 vs  $\geq 5$  days in community-acquired intraabdominal infection. *J Gastrointest Surg* 2008; 12(3):592-600.
244. Couto RC, Barbosa JA, Pedrosa TM, Biscione FM. C-reactive protein-guided approach may shorten length of antimicrobial treatment of culture-proven late-onset sepsis: an intervention study. *Braz J Infect Dis* 2007; 11(2):240-5.
245. Hochreiter M, Köhler T, Schweiger AM, Keck FS, Bein B, Von Spiegel T, et al. Procalcitonin to guide duration of antibiotic therapy in intensive care patients: a randomized prospective controlled trial. *Crit Care* 2009; 13(3):R83.
246. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2007; 44(Suppl. 2):S27-72.
247. Torres A, Barberán J, Falguera M, Menéndez R, Molina J, Olaechea P, et al. Multidisciplinary guidelines for the management of community-acquired pneumonia. *Med Clin (Barc)* 2013; 140(5):223.e1-.e19.
248. Society AT, America IDSo. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171(4):388-416.
249. Blanquer J, Aspa J, Anzueto A, Ferrer M, Gallego M, Rajas O, et al. SEPAR Guidelines for Nosocomial Pneumonia. *Arch Bronconeumol* 2011; 47(10):510-20.
250. Chastre J, Wolff M, Fagon JY, Chevret S, Thomas F, Wermert D, et al. Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial. *JAMA* 2003; 290(19):2588-98.
251. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, Wullt B, Colgan R, Miller LG, et al. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis* 2011; 52(5):e103-20.
252. European Association of Urology: guidelines on urological infections [14-08-2013]. Available from: <http://www.uroweb.org>.
253. Van der Starre WE, Van Dissel JT, Van Nieuwkoop C. Treatment duration of febrile urinary tract infections. *Curr Infect Dis Rep* 2011; 13(6):571-8.

254. Eron LJ, Lipsky BA, Low DE, Nathwani D, Tice AD, Volturo GA, et al. Managing skin and soft tissue infections: expert panel recommendations on key decision points. *J Antimicrob Chemother* 2003; 52(Suppl. 1):i3-17.
255. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, Everett ED, Dellinger P, Goldstein EJ, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft-tissue infections. *Clin Infect Dis* 2005; 41(10):1.373-406.
256. Hepburn MJ, Dooley DP, Skidmore PJ, Ellis MW, Starnes WF, Hasewinkle WC. Comparison of short-course (5 days) and standard (10 days) treatment for uncomplicated cellulitis. *Arch Intern Med* 2004; 164(15):1.669-74.
257. Quimioterapia SEd, Interna SEdM, Cirujanos AEd. Treatment guide for skin and soft tissue infections. Spanish Chemotherapy Society, Spanish Internal Medicine Society, Spanish Association of Surgeons. *Rev Esp Quimioter* 2006; 19(4):378-94.
258. Dryden MS. Complicated skin and soft tissue infection. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65(Suppl. 3):iii35-44.
259. Mermel LA, Allon M, Bouza E, Craven DE, Flynn P, O'Grady NP, 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):1-45.
260. Raad II, Sabbagh MF. Optimal duration of therapy for catheter-related *Staphylococcus aureus* bacteremia: a study of 55 cases and review. *Clin Infect Dis* 1992; 14(1):75-82.
261. Malanoski GJ, Samore MH, Pefanis A, Karchmer AW. *Staphylococcus aureus* catheter-associated bacteremia. Minimal effective therapy and unusual infectious complications associated with arterial sheath catheters. *Arch Intern Med* 1995; 155(11):1.161-6.
262. Pigrau C, Rodríguez D, Planes AM, Almirante B, Larrosa N, Ribera E, et al. Management of catheter-related *Staphylococcus aureus* bacteremia: when may sonographic study be unnecessary? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003; 22(12):713-9.
263. Oude Lashof AM, Donnelly JP, Meis JF, Van der Meer JW, Kullberg BJ. Duration of antifungal treatment and development of delayed complications in patients with candidaemia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003; 22(1):43-8.
264. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin DK, Calandra TF, Edwards JE, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009; 48(5):503-35.
265. Aguado JM, Ruiz-Camps I, Muñoz P, Mensa J, Almirante B, Vázquez L, et al. Guidelines for the treatment of Invasive Candidiasis and other yeasts. Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC). 2010 Update. *Enferm Infec Microbiol Clin* 2011; 29(5):345-61.
266. Bouadma L, Luyt CE, Tubach F, Cracco C, Álvarez A, Schwebel C, 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(9713):463-74.
267. Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, Freireich EJ. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med* 1966; 64(2):328-40.
268. Raad II, Escalante C, Hachem RY, Hanna HA, Husni R, Afif C, et al. Treatment of febrile neutropenic patients with cancer who require hospitalization: a prospective randomized study comparing imipenem and cefepime. *Cancer* 2003; 98(5):1.039-47.
269. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, et al. 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(4):e56-93.
270. Chabok A, Pählman L, Hjern F, Haapaniemi S, Smedh K, Group AS. Randomized clinical trial of antibiotics in acute uncomplicated diverticulitis. *Br J Surg* 2012; 99(4):532-9.

271. Coldrey E. Five years of conservative treatment of acute appendicitis. *International surgery* 1959; 32:255-61.
272. Varadhan KK, Humes DJ, Neal KR, Lobo DN. Antibiotic therapy versus appendectomy for acute appendicitis: a meta-analysis. *World J Surg* 2010; 34(2):199-209.
273. Wilms IM, de Hoog DE, de Visser DC, Janzing HM. Appendectomy versus antibiotic treatment for acute appendicitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (11):CD008359.
274. Badia JM, Williamson RCN. Antibióticos e infección biliar. *Cirugía Española* 2004; 76(04):203-6.
275. Marshall JC, Maier RV, Jiménez M, Dellinger EP. Source control in the management of severe sepsis and septic shock: an evidence-based review. *Crit Care Med* 2004; 32(11 Suppl):S513-26.
276. Akinci D, Akhan O, Ozmen MN, Karabulut N, Ozkan O, Cil BE, et al. Percutaneous drainage of 300 intraperitoneal abscesses with long-term follow-up. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2005; 28(6):744-50.
277. Theisen J, Bartels H, Weiss W, Berger H, Stein HJ, Siewert JR. Current concepts of percutaneous abscess drainage in postoperative retention. *J Gastrointest Surg* 2005; 9(2):280-3.
278. Van Santvoort HC, Besselink MG, Bakker OJ, Hofker HS, Boermeester MA, Dejong CH, et al. A step-up approach or open necrosectomy for necrotizing pancreatitis. *N Engl J Med* 2010; 362(16):1.491-502.
279. Seiler CA, Brügger L, Forssmann U, Baer HU, Büchler MW. Conservative surgical treatment of diffuse peritonitis. *Surgery* 2000; 127(2):178-84.
280. Waibel BH, Rotondo MF. Damage control for intra-abdominal sepsis. *Surg Clin North Am* 2012; 92(2):243-57, viii.
281. Robledo FA, Luque-de-León E, Suárez R, Sánchez P, De-la-Fuente M, Vargas A, et al. Open versus closed management of the abdomen in the surgical treatment of severe secondary peritonitis: a randomized clinical trial. *Surg Infect (Larchmt)* 2007; 8(1):63-72.
282. Korndorffer JR, Fellingner E, Reed W. SAGES guideline for laparoscopic appendectomy. *Surg Endosc* 2010; 24(4):757-61.
283. Sauerland S, Jaschinski T, Neugebauer EA. Laparoscopic versus open surgery for suspected appendicitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (10):CD001546.
284. Woodham BL, Cox MR, Eslick GD. Evidence to support the use of laparoscopic over open appendectomy for obese individuals: a meta-analysis. *Surg Endosc* 2012; 26(9):2.566-70.
285. Gorecki P. The role of laparoscopy. In: Schein M, Marshal J, editors. *Source control: A guide to the management of surgical infections*. Berlin Heidelberg New York: Springer-Verlag, 2002.
286. Pattana-Arun J, Wolff BG. Benefits of povidone-iodine solution in colorectal operations: science or legend. *Dis Colon Rectum* 2008; 51(6):966-71.
287. Keating JP, Neill M, Hill GL. Sclerosing encapsulating peritonitis after intraperitoneal use of povidone iodine. *Aust N Z J Surg* 1997; 67(10):742-4.
288. Maleckas A, Daubaras V, Vaitkus V, Aniliene A, Dirzinauskas E, Rakauskas M, et al. Increased postoperative peritoneal adhesion formation after the treatment of experimental peritonitis with chlorhexidine. *Langenbecks Arch Surg* 2004; 389(4):256-60.
289. Sortini D, Feo CV, Maravegias K, Carcoforo P, Pozza E, Liboni A, et al. Role of peritoneal lavage in adhesion formation and survival rate in rats: an experimental study. *J Invest Surg* 2006;19(5): 291-7.
290. Qadan M, Dajani D, Dickinson A, Polk HC. Meta-analysis of the effect of peritoneal lavage on survival in experimental peritonitis. *Br J Surg* 2010; 97(2):151-9.
291. Platell C, Papadimitriou JM, Hall JC. The influence of lavage on peritonitis. *J Am Coll Surg* 2000; 191(6):672-80.

292. Schein M. To drain or not to drain? The role of drainage in the contaminated and infected abdomen: an international and personal perspective. *World J Surg* 2008; 32(2):312-21.
293. Koperna T, Schulz F. Relaparotomy in peritonitis: prognosis and treatment of patients with persisting intraabdominal infection. *World J Surg* 2000; 24(1):32-7.
294. Wittmann DH, Aprahamian C, Bergstein JM. Etappenlavage: advanced diffuse peritonitis managed by planned multiple laparotomies utilizing zippers, slide fastener, and Velcro analogue for temporary abdominal closure. *World J Surg* 1990; 14(2):218-26.
295. Lamme B, Boermeester MA, Reitsma JB, Mahler CW, Obertop H, Gouma DJ. Meta-analysis of relaparotomy for secondary peritonitis. *Br J Surg* 2002; 89(12):1.516-24.
296. Van Ruler O, Mahler CW, Boer KR, Reuland EA, Gooszen HG, Opmeer BC, et al. Comparison of on-demand vs planned relaparotomy strategy in patients with severe peritonitis: a randomized trial. *JAMA* 2007; 298(8):865-72.
297. Zhou F, Peng Z, Murugan R, Kellum JA. Blood Purification and Mortality in Sepsis: A Meta-analysis of Randomized Trials. *Crit Care Med* 2013.
298. Cruz DN, Antonelli M, Fumagalli R, Foltran F, Brienza N, Donati A, et al. Early use of polymyxin B hemoperfusion in abdominal septic shock: the EUPHAS randomized controlled trial. *JAMA* 2009; 301(23):2.445-52.
299. Vincent JL, Laterre PF, Cohen J, Burchardi H, Bruining H, Lerma FA, et al. A pilot-controlled study of a polymyxin B-immobilized hemoperfusion cartridge in patients with severe sepsis secondary to intra-abdominal infection. *Shock* 2005; 23(5):400-5.
300. Hirabayashi K, Shiohara M, Saito S, Tanaka M, Yanagisawa R, Tsuruta G, et al. Polymyxin-direct hemoperfusion for sepsis-induced multiple organ failure. *Pediatr Blood Cancer* 2010; 55(1):202-5.
301. Kulabukhov VV. Use of an endotoxin adsorber in the treatment of severe abdominal sepsis. *Acta Anaesthesiol Scand* 2008; 52(7):1.024-5.
302. Yaroustovsky M, Abramyan M, Popok Z, Nazarova E, Stupchenko O, Popov D, et al. Preliminary report regarding the use of selective sorbents in complex cardiac surgery patients with extensive sepsis and prolonged intensive care stay. *Blood Purif* 2009; 28(3):227-33.
303. Ala-Kokko TI, Laurila J, Koskenkari J. A new endotoxin adsorber in septic shock: observational case series. *Blood Purif* 2011; 32(4):303-9.
304. Rimmelé T, Assadi A, Cattenoz M, Desebbe O, Lambert C, Boselli E, et al. High-volume haemofiltration with a new haemofiltration membrane having enhanced adsorption properties in septic pigs. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24(2):421-7.
305. Shum HP, Chan KC, Kwan MC, Yan WW. Application of endotoxin and cytokine adsorption haemofilter in septic acute kidney injury due to Gram-negative bacterial infection. *Hong Kong Med J* 2013.
306. Honore PM, Jacobs R, Joannes-Boyau O, De Regt J, De Waele E, Van Gorp V, et al. Newly designed CRRT membranes for sepsis and SIRS--a pragmatic approach for bedside intensivists summarizing the more recent advances: a systematic structured review. *ASAIO J* 2013; 59(2):99-106.
307. Ronco C, Brendolan A, Lonnemann G, Bellomo R, Piccinni P, Digito A, et al. A pilot study of coupled plasma filtration with adsorption in septic shock. *Crit Care Med* 2002; 30(6):1.250-5.
308. Mao HJ, Yu S, Yu XB, Zhang B, Zhang L, Xu XR, et al. Effects of coupled plasma filtration adsorption on immune function of patients with multiple organ dysfunction syndrome. *Int J Artif Organs* 2009; 32(1):31-8.
309. Formica M, Olivieri C, Livigni S, Cesano G, Vallero A, Maio M, et al. Hemodynamic response to coupled plasmfiltration-adsorption in human septic shock. *Intensive Care Med* 2003; 29(5):703-8.

310. Berto P, Ronco C, Cruz D, Melotti RM, Antonelli M. Cost-effectiveness analysis of polymyxin-B immobilized fiber column and conventional medical therapy in the management of abdominal septic shock in Italy. *Blood Purif* 2011; 32(4):331-40.
311. Barie P, Hygo L. Epidemiology, risk factors, and outcome of multiple organ dysfunction syndrome in surgical patients. In: Bauer A, Faist E, Fry D, editors. *Multiple Organ Failure*. Springer, 2000; 52-67.
312. Alberti C, Brun-Buisson C, Chevret S, Antonelli M, Goodman SV, Martin C, et al. Systemic inflammatory response and progression to severe sepsis in critically ill infected patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171(5):461-8.
313. Shapiro NI, Wolfe RE, Moore RB, Smith E, Burdick E, Bates DW. Mortality in Emergency Department Sepsis (MEDS) score: a prospectively derived and validated clinical prediction rule. *Crit Care Med* 2003; 31(3):670-5.
314. Vincent JL, De Mendonça A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM, et al. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on "sepsis-related problems" of the European Society of Intensive Care Medicine. *Crit Care Med* 1998; 26(11):1.793-800.
315. Ferreira FL, Bota DP, Bross A, Mélot C, Vincent JL. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *JAMA* 2001; 286(14):1.754-8.
316. Peres Bota D, Melot C, Lopes Ferreira F, Nguyen Ba V, Vincent JL. The Multiple Organ Dysfunction Score (MODS) versus the Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score in outcome prediction. *Intensive Care Med* 2002; 28(11):1.619-24.
317. Vincent JL. Sepsis definitions. *Lancet Infect Dis*. 2002; 2(3):135.
318. Mikkelsen ME, Miltiades AN, Gaieski DF, Goyal M, Fuchs BD, Shah CV, et al. Serum lactate is associated with mortality in severe sepsis independent of organ failure and shock. *Crit Care Med* 2009; 37(5):1.670-7.
319. Nguyen HB, Rivers EP, Knoblich BP, Jacobsen G, Muzzin A, Ressler JA, et al. Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004; 32(8):1.637-42.
320. Becker KL, Snider R, Nylen ES. Procalcitonin assay in systemic inflammation, infection, and sepsis: clinical utility and limitations. *Crit Care Med* 2008; 36(3):941-52.
321. Karlsson S, Heikkinen M, Pettilä V, Alila S, Väisänen S, Pulkki K, et al. Predictive value of procalcitonin decrease in patients with severe sepsis: a prospective observational study. *Crit Care* 2010; 14(6):R205.
322. Charles PE, Tinel C, Barbar S, Aho S, Prin S, Doise JM, et al. Procalcitonin kinetics within the first days of sepsis: relationship with the appropriateness of antibiotic therapy and the outcome. *Crit Care* 2009; 13(2):R38.
323. Suberviola B, Castellanos-Ortega A, González-Castro A, García-Astudillo LA, Fernández-Miret B. Prognostic value of procalcitonin, C-reactive protein and leukocytes in septic shock. *Med Intensiva* 2012; 36(3):177-84.
324. Schuetz P, Christ-Crain M, Thomann R, Falconnier C, Wolbers M, Widmer I, et al. Effect of procalcitonin-based guidelines vs standard guidelines on antibiotic use in lower respiratory tract infections: the ProHOSP randomized controlled trial. *JAMA* 2009; 302(10):1.059-66.
325. Nobre V, Harbarth S, Graf JD, Rohner P, Pugin J. Use of procalcitonin to shorten antibiotic treatment duration in septic patients: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177(5):498-505.



326. Jensen JU, Hein L, Lundgren B, Bestle MH, Mohr TT, Andersen MH, et al. Procalcitonin-guided interventions against infections to increase early appropriate antibiotics and improve survival in the intensive care unit: a randomized trial. *Crit Care Med* 2011; 39(9):2.048-58.
327. Georgopoulou AP, Savva A, Giamarellos-Bourboulis EJ, Georgitsi M, Raftogiannis M, Antonakos N, et al. Early changes of procalcitonin may advise about prognosis and appropriateness of antimicrobial therapy in sepsis. *J Crit Care* 2011; 26(3):331.e1-7.
328. Lisboa T, Seligman R, Díaz E, Rodríguez A, Teixeira PJ, Rello J. C-reactive protein correlates with bacterial load and appropriate antibiotic therapy in suspected ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2008; 36(1):166-71.
329. Póvoa P, Coelho L, Almeida E, Fernandes A, Mealha R, Moreira P, et al. Pilot study evaluating C-reactive protein levels in the assessment of response to treatment of severe bloodstream infection. *Clin Infect Dis* 2005; 40(12):1.855-7.
330. Giamarellos-Bourboulis EJ, Tsangaris I, Kanni T, Mouktaroudi M, Pantelidou I, Adamis G, et al. Procalcitonin as an early indicator of outcome in sepsis: a prospective observational study. *J Hosp Infect* 2011; 77(1):58-63.
331. Gibot S, Cravoisy A, Kolopp-Sarda MN, Béné MC, Faure G, Bollaert PE, et al. Time-course of sTREM (soluble triggering receptor expressed on myeloid cells)-1, procalcitonin, and C-reactive protein plasma concentrations during sepsis. *Crit Care Med* 2005; 33(4):792-6.
332. Christ-Crain M, Morgenthaler NG, Struck J, Harbarth S, Bergmann A, Müller B. Mid-regional pro-adrenomedullin as a prognostic marker in sepsis: an observational study. *Crit Care* 2005; 9(6):R816-24.
333. Koch A, Voigt S, Kruschinski C, Sanson E, Dückers H, Horn A, et al. Circulating soluble urokinase plasminogen activator receptor is stably elevated during the first week of treatment in the intensive care unit and predicts mortality in critically ill patients. *Crit Care* 2011; 15(1):R63.
334. Amour J, Birenbaum A, Langeron O, Le Manach Y, Bertrand M, Coriat P, et al. Influence of renal dysfunction on the accuracy of procalcitonin for the diagnosis of postoperative infection after vascular surgery. *Crit Care Med* 2008; 36(4):1.147-54.
335. Sabatier C, Monge I, Maynar J, Ochagavía A. Assessment of cardiovascular preload and response to volume expansion. *Med Intensiva* 2012; 36(1):45-55.
336. Monnet X, Teboul JL. Assessment of volume responsiveness during mechanical ventilation: recent advances. *Crit Care* 2013; 17(2):217.
337. Marik PE, Cavallazzi R, Vasu T, Hirani A. Dynamic changes in arterial waveform derived variables and fluid responsiveness in mechanically ventilated patients: a systematic review of the literature. *Crit Care Med* 2009; 37(9):2.642-7.
338. Mayo PH, Beaulieu Y, Doelken P, Feller-Kopman D, Harrod C, Kaplan A, et al. American College of Chest Physicians/La Société de Réanimation de Langue Française statement on competence in critical care ultrasonography. *Chest* 2009; 135(4):1.050-60.
339. Alhashemi JA, Cecconi M, Hofer CK. Cardiac output monitoring: an integrative perspective. *Crit Care* 2011; 15(2):214.
340. Slagt C, Breukers RM, Groeneveld AB. Choosing patient-tailored hemodynamic monitoring. *Crit Care* 2010; 14(2):208.
341. García X, Mateu L, Maynar J, Mercadal J, Ochagavía A, Ferrándiz A. Estimating cardiac output. Utility in the clinical practice. [Available invasive and non-invasive monitoring]. *Med Intensiva* 2011; 35(9):552-61.
342. Rello J, Lisboa T, Lujan M, Gallego M, Kee C, Kay I, et al. Severity of pneumococcal pneumonia associated with genomic bacterial load. *Chest* 2009; 136(3):832-40.

343. Marshall JC, Foster D, Vincent JL, Cook DJ, Cohen J, Dellinger RP, et al. Diagnostic and prognostic implications of endotoxemia in critical illness: results of the MEDIC study. *J Infect Dis* 2004; 190(3):527-34.
344. Rodríguez A, Álvarez-Rocha L, Sirvent JM, Zaragoza R, Nieto M, Arenzana A, et al. Recommendations of the Infectious Diseases Work Group (GTEI) of the Spanish Society of Intensive and Critical Care Medicine and Coronary Units (SEMICYUC) and the Infections in Critically Ill Patients Study Group (GEIPC) of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC) for the diagnosis and treatment of influenza A/H1N1 in seriously ill adults admitted to the Intensive Care Unit. *Med Intensiva* 2012; 36(2):103-67.
345. Ljungman P. Molecular monitoring of viral infections after hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Hematol* 2010; 91(4):596-601.
346. Zaragoza R, Pemán J, Quindós G, Iruretagoyena JR, Cuétara MS, Ramírez P, et al. Kinetic patterns of *Candida albicans* germ tube antibody in critically ill patients: influence on mortality. *Clin Vaccine Immunol* 2009; 16(10):1527-8.
347. Pemán J, Zaragoza R, Quindós G, Alkorta M, Cuétara MS, Camarena JJ, et al. Clinical factors associated with a *Candida albicans* Germ Tube Antibody positive test in Intensive Care Unit patients. *BMC Infect Dis* 2011; 11:60.
348. Sims CR, Jaijakul S, Mohr J, Rodríguez J, Finkelman M, Ostrosky-Zeichner L. Correlation of clinical outcomes with  $\beta$ -glucan levels in patients with invasive candidiasis. *J Clin Microbiol* 2012; 50(6):2104-6.
349. León Gil C, García-Castrillo Riesgo L, Moya Mir M, Artigas Raventós A, Borges Sa M, Candel González FJ, et al. Consensus document (SEMES-SEMICYUC). Recommendations for the initial and multidisciplinary diagnostic management of severe sepsis in the hospital Emergency Departments. *Med Intensiva* 2007; 31(7):375-87.
350. Castellanos-Ortega A, Suberviola B, García-Astudillo LA, Holanda MS, Ortiz F, Llorca J, et al. Impact of the Surviving Sepsis Campaign protocols on hospital length of stay and mortality in septic shock patients: results of a three-year follow-up quasi-experimental study. *Crit Care Med* 2010; 38(4):1036-43.
351. Ferrer R, Artigas A, Levy MM, Blanco J, González-Díaz G, Garnacho-Montero J, et al. Improvement in process of care and outcome after a multicenter severe sepsis educational program in Spain. *JAMA* 2008; 299(19):2294-303.
352. Rodríguez-Oviedo A, Mariscal-Sistiaga F, Álvarez-Lerma F, Zaragoza-Crespo R. Enfermedades Infecciosas. Indicadores de calidad en el enfermo crítico. Actualización 2011. 2011(Enfermedades Infecciosas):84-91.
353. De la Torre-Prados M, Aguilera-Aguilera A, Alcántara-Bello JdD, Azcón-González de Aguilar MdP, Buch-Tomé PA, Callejas-Pozo JE, et al. Proceso Asistencial Integrado. Sepsis Grave. Sevilla: Junta de Andalucía. Consejería de Salud.; 2010. Available from: [http://www.juntadeandalucia.es/salud/export/sites/csalud/galerias/documentos/p\\_3\\_p\\_3\\_procesos\\_asistenciales\\_integrados/sepsis\\_grave/sepsis\\_grave.pdf](http://www.juntadeandalucia.es/salud/export/sites/csalud/galerias/documentos/p_3_p_3_procesos_asistenciales_integrados/sepsis_grave/sepsis_grave.pdf).
354. Dotor-Gracia M, Fernández-García E. Guía de diseño y mejora continua de procesos asistenciales integrados: Junta de Andalucía. Consejería de Salud; 2009. Available from: [http://www.juntadeandalucia.es/salud/export/sites/csalud/galerias/documentos/p\\_3\\_p\\_3\\_procesos\\_asistenciales\\_integrados/guia\\_diseno/guia\\_diseno\\_mejora.pdf](http://www.juntadeandalucia.es/salud/export/sites/csalud/galerias/documentos/p_3_p_3_procesos_asistenciales_integrados/guia_diseno/guia_diseno_mejora.pdf).
355. Martín MC, Cabré L, Ruiz J, Blanch L, Blanco J, Castillo F, et al. Indicators of quality in the critical patient. *Med Intensiva* 2008; 32(1):23-32.
356. Esteban A, Frutos-Vivar F, Ferguson ND, Peñuelas O, Lorente JA, Gordo F, et al. Sepsis incidence and outcome: contrasting the intensive care unit with the hospital ward. *Crit Care Med* 2007; 35(5):1284-9.

357. Holanda Peña MS, Domínguez Artiga MJ, Ots Ruiz E, Lorda de los Ríos MI, Castellanos Ortega A, Ortiz Melón F. EICS (Extended Intensive Care Service): looking outside the ICU. *Med Intensiva* 2011; 35(6):349-53.
358. Socías Crespí L, Heras La Calle G, Estrada Rodríguez VM, García Sánchez A, Ibáñez-Lucía P. Application of Medical Information Systems for the detection of high risk patients: rapid care alerts. Pilot study of the ARA-Son Llätzer Project. *Med Intensiva* 2013; 37(1):19-26.
359. Abella Álvarez A, Torrejón Pérez I, Enciso Calderón V, Hermosa Gelbard C, Sicilia Urban JJ, Ruiz Grinspan M, et al. ICU without walls project. Effect of the early detection of patients at risk. *Med Intensiva* 2013; 37(1):12-8.
360. Barochia AV, Cui X, Vitberg D, Suffredini AF, O'Grady NP, Banks SM, et al. Bundled care for septic shock: an analysis of clinical trials. *Crit Care Med* 2010; 38(2):668-78.
361. Nguyen HB, Corbett SW, Steele R, Banta J, Clark RT, Hayes SR, 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(4):1.105-12.
362. Calvo Herranz E, Mozo Martín MT, Gordo Vidal F. Introduction of a management system in intensive care medicine based on the safety of the seriously ill patient during the entire hospitalization process: extended intensive care medicine. *Med Intensiva* 2011; 35(6):354-60.
363. Hooper MH, Weavind L, Wheeler AP, Martin JB, Gowda SS, Semler MW, et al. Randomized trial of automated, electronic monitoring to facilitate early detection of sepsis in the intensive care unit\*. *Crit Care Med* 2012; 40(7):2.096-101.
364. Wunderink RG, Diederich ER, Caramez MP, Donnelly HK, Norwood SD, Kho A, et al. Rapid response team-triggered procalcitonin measurement predicts infectious intensive care unit transfers\*. *Crit Care Med* 2012; 40(7):2.090-5.
365. Chan PS, Jain R, Nallmothu BK, Berg RA, Sasson C. Rapid Response Teams: A Systematic Review and Meta-analysis. *Arch Intern Med* 2010; 170(1):18-26.
366. Jones D, Bellomo R, DeVita MA. Effectiveness of the Medical Emergency Team: the importance of dose. *Crit Care* 2009; 13(5):313.
367. Evaluation for Severe Sepsis Screening Tool: Surviving Sepsis Campaign. Available from: <http://www.survivingsepsis.org/files/Tools/evaluationforseveresepsiscreeningtool.pdf>.
368. Black MD, Schorr C, Levy MM. Knowledge translation and the multifaceted intervention in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2012; 40(4):1.324-8.
369. Thiel SW, Asghar MF, Micek ST, Reichley RM, Doherty JA, Kollef MH. Hospital-wide impact of a standardized order set for the management of bacteremic severe sepsis. *Crit Care Med* 2009; 37(3):819-24.
370. Schramm GE, Kashyap R, Mullon JJ, Gajic O, Afessa B. Septic shock: a multidisciplinary response team and weekly feedback to clinicians improve the process of care and mortality. *Crit Care Med* 2011; 39(2):252-8.
371. Jones DA, DeVita MA, Bellomo R. Rapid-response teams. *N Engl J Med* 2011; 365(2):139-46.
372. Micek ST, Roubinian N, Heuring T, Bode M, Williams J, Harrison C, et al. Before-after study of a standardized hospital order set for the management of septic shock. *Crit Care Med* 2006; 34(11):2.707-13.
373. Castillo F, López JM, Marco R, González JA, Puppo AM, Murillo F, et al. Care grading in Intensive Medicine: Intermediate Care Units. *Med Intensiva* 2007; 31(1):36-45.
374. Goldhill DR, White SA, Sumner A. Physiological values and procedures in the 24 h before ICU admission from the ward. *Anaesthesia* 1999; 54(6):529-34.

375. Prytherch DR, Smith GB, Schmidt PE, Featherstone PI. ViEWS--Towards a national early warning score for detecting adult inpatient deterioration. *Resuscitation* 2010; 81(8):932-7.
376. Shorr AF, Micek ST, Jackson WL, Kollef MH. Economic implications of an evidence-based sepsis protocol: can we improve outcomes and lower costs? *Crit Care Med* 2007; 35(5):1.257-62.
377. Suárez D, Ferrer R, Artigas A, Azkarate I, Garnacho-Montero J, Gomà G, et al. Cost-effectiveness of the Surviving Sepsis Campaign protocol for severe sepsis: a prospective nation-wide study in Spain. *Intensive Care Med* 2011; 37(3):444-52.
378. Varpula M, Tallgren M, Saukkonen K, Voipio-Pulkki LM, Pettilä V. Hemodynamic variables related to outcome in septic shock. *Intensive Care Med* 2005; 31(8):1.066-71.
379. Kortgen A, Niederprüm P, Bauer M. Implementation of an evidence-based "standard operating procedure" and outcome in septic shock. *Crit Care Med* 2006; 34(4):943-9.
380. Palanca-Sánchez I, Esteban-de la Torre A, Elola-Somoza J. Unidades de Cuidados Intensivos. Estándares y Recomendaciones. Madrid: Ministerio de Sanidad y Política Social, 2010. Available from: <http://www.msssi.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/docs/UCl.pdf>.
381. McGaughey J, Alderdice F, Fowler R, Kapila A, Mayhew A, Moutray M. Outreach and Early Warning Systems (EWS) for the prevention of intensive care admission and death of critically ill adult patients on general hospital wards. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (3):CD005529.
382. Esteban A, Gordo F, Solsona JF, Alía I, Caballero J, Bouza C, et al. Withdrawing and withholding life support in the intensive care unit: a Spanish prospective multi-centre observational study. *Intensive Care Med* 2001; 27(11):1.744-9.
383. Meissner A, Genga KR, Studart FS, Settmacher U, Hofmann G, Reinhart K, et al. Epidemiology of and factors associated with end-of-life decisions in a surgical intensive care unit. *Crit Care Med* 2010; 38(4):1.060-8.
384. Ferrand E, Robert R, Ingrand P, Lemaire F, Group FL. Withholding and withdrawal of life support in intensive-care units in France: a prospective survey. French LATAREA Group. *Lancet* 2001; 357(9249):9-14.
385. Wunsch H, Harrison DA, Harvey S, Rowan K. End-of-life decisions: a cohort study of the withdrawal of all active treatment in intensive care units in the United Kingdom. *Intensive Care Med* 2005; 31(6):823-31.
386. Yazigi A, Riachi M, Dabbar G. Withholding and withdrawal of life-sustaining treatment in a Lebanese intensive care unit: a prospective observational study. *Intensive Care Med* 2005; 31(4):562-7.
387. Powell ES, Sauser K, Cheema N, Pirotte MJ, Quattromani E, Avula U, et al. Severe sepsis in do-not-resuscitate patients: intervention and mortality rates. *J Emerg Med* 2013; 44(4):742-9.
388. Raffin TA. Withdrawing life support. How is the decision made? *JAMA*.1995; 273(9):738-9.
389. Keenan SP, Busche KD, Chen LM, Esmail R, Inman KJ, Sibbald WJ. Withdrawal and withholding of life support in the intensive care unit: a comparison of teaching and community hospitals. The Southwestern Ontario Critical Care Research Network. *Crit Care Med* 1998; 26(2):245-51.
390. Cassel EJ. The nature of suffering and the goals of medicine. *N Engl J Med* 1982; 306(11):639-45.
391. Lesho EP. When the spirit hurts: an approach to the suffering patient. *Arch Intern Med* 2003; 163(20):2.429-32.
392. Smedira NG, Evans BH, Grais LS, Cohen NH, Lo B, Cooke M, et al. Withholding and withdrawal of life support from the critically ill. *N Engl J Med* 1990; 322(5):309-15.

## Índice de autores

**R**: Revisor

**L. Alegre Latorre**  
Experto independiente

**J. Álvarez Escudero**  
SEDAR

**L. Álvarez Rocha**  
SEIMC

**M. Aranda Pérez**  
Experto independiente

**J. Arias Díaz**  
AEC

**A. Artigas Raventós** **R**  
SEMICYUC

**J.R. Azanza Perea**  
SEQ

**J.M. Badia Pérez**  
SEQ

**J. Barberán López**  
SEMI

**A. Blanco Jarava**  
*Medical Writer*

**J. Blanquer Olivas**  
SEPAR

**M. Borges Sá**  
Experto independiente

**E. Bouza Santiago** **R**  
SEQ

**P. Bruch Tomé**  
SEMES

**M.A. Calleja Hernández**  
SEFH

**C. Campillo Artero**  
Revisor Metodológico

**F.J. Candel González**  
SEQ

**A. Castellano Ortega**  
SEMICYUC

**B. Comas Díaz**  
semFYC

**M.V. De la Torre Prados**  
SEMICYUC

**O. Delgado Sánchez**  
SEFH

**C. Fariñas Álvarez**  
SEIMC

**G. Fernández-Fresnedo**  
SEN

**O. Fernández Quirante**  
SEQ

**R. Ferrer Roca**  
SEMICYUC

**M.V. Gil Navarro**  
SEFH

**J.I. Gómez Herreras**  
SEDAR

**R. González de Castro**  
SEDAR

**J. González del Castillo**  
SEMES

**S. Grau Cerrato**  
SEQ

**X. Guirao Garriga** **R**  
AEC

**J.M. Gutiérrez Urbón**  
SEFH

**G. Heras La Calle**  
*Medical Writer*

**A. Julián Jiménez**  
SEMES

**N. Larrosa Escartín**  
SEIMC

**Y. Lladó Maura**  
Experto independiente

**F. Llopis Roca**  
SEMES

**F. Martínez Sagasti**  
SEMICYUC

**E. Maseda Garrido**  
SEDAR

**R. Morales Soriano**  
AEC

**S. Moreno Escribá**  
semFYC

**C. Navarro Bustos**  
SEMES

**J. Nicolás Picó**  
SEFH

**A. Novo García**  
SEHH

**A.R. Ochagavía Calvo**  
SEMICYUC

**V. Pastor Navarro**  
Experto Independiente

**F.J. Pemán García**  
AEM

**A. Pérez Miranda**  
semFYC

**J.J. Picazo de la Garza**  
SEQ

**R. Poyo-Guerrero**  
Experto independiente

**G. Quindós Andrés**  
AEM

**P. Ramírez Gallemore**  
SEMICYUC

**J. Rello Condomines**   
Experto independiente

**J. Rodríguez-Baño**  
SEIMC

**M. Salavert Lleti**  
SEQ

**E. Samsó Sabé**  
SEDAR

**F. Sánchez Reus**  
AEM

**M.J. Sastre Moragues**  
semFYC

**B. Suberviola Cañas**  
SEMICYUC

**A. Valero Domenech**  
semFYC

**J. Vallés Saunís**  
SEIMC

**P. Vidal Cortés**  
SEMICYUC

**M.D. Vigil Escribano**  
SEMPSPH

**J.C. Yébenes Reyes**  
SEMICYUC

**R. Zaragoza Crespo**  
AEM



documento de  
**CONSENSO**





