



Sepsis

Guillermo David Hernández López,* Carlos E. Gutiérrez Garrido,** Gervith Reyes Soto***

RESUMEN

La sepsis, comúnmente definida como la respuesta del huésped a la infección, es la principal causa de muerte en pacientes críticamente enfermos. La disfunción celular en la sepsis es el resultado final de un proceso de múltiples estímulos. La transición del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) a sepsis y choque séptico envuelve una diversidad de cambios patogénicos, incluyendo alteraciones en la circulación, que culminan en hipoxia tisular generalizada. Los signos clínicos y de laboratorio de inflamación sistémica que incluyen cambios en la temperatura corporal, leucocitosis y taquicardia son empleados para el diagnóstico de sepsis. Sin embargo, ninguno es sensible o específico para sepsis y puede ser enmascarado por pacientes críticos con respuesta inflamatoria sistémica sin infección. Dada la diversidad en las manifestaciones clínicas de la sepsis y la importancia de realizar un diagnóstico oportuno, el síndrome debe sospecharse fuertemente aun sin confirmación microbiológica. Lo anterior ha obligado a buscar un marcador de sepsis que sea capaz de distinguir en forma temprana el SRIS de causa infecciosa del SRIS no infeccioso. La importancia del diagnóstico temprano ha sido fundamentada por diversos estudios que han demostrado reducción de la mortalidad cuando se inicia en forma temprana el tratamiento. En la actualidad la terapia dirigida (Early-Goal Directed Therapy, EAGD) para el manejo de la sepsis ha mostrado disminución de la mortalidad.

Palabras clave: *Sepsis, respuesta inflamatoria, tratamiento.*

ABSTRACT

Sepsis is a major cause of mortality in critically ill patients. Sepsis remains as the principal cause of death in critically ill patients. It is defined as the host response to infection. Cellular dysfunction in sepsis is the final outcome of a process with multiple stimuli. The transition from the systemic inflammatory response syndrome to severe sepsis and septic shock involves a diversity of pathogenic changes, including circulatory abnormalities that result in global tissue hypoxia. Clinical and laboratory signs of systemic inflammation including changes in body temperature, leukocytosis and tachycardia it is used for diagnosis of sepsis. However, they are neither specific nor sensitive for sepsis and can be misleading because critically ill patients often manifest a systemic inflammatory response syndrome (SIRS) without infection. Thus, diagnosis of sepsis is frequently difficult. Early identification of infection has a major impact on the clinical course, management, and outcome of critical patients. Many investigators have been finding, a reliable marker to discriminate the inflammatory response to infection from other types of inflammation. This syndrome should not be suspected, until than it is confirmed the microbiological origin. A marker that is able to distinguish the inflammatory response to infection from other types of inflammation would be of great clinical use. At present, directed therapy for the management of sepsis has shown decrease in mortality.

Key words: *Sepsis, inflammatory response, treatment.*

INTRODUCCIÓN

La sepsis es la principal causa de muerte (35-50%) en pacientes críticamente enfermos.¹ La información que se ha publicado sobre el tema en los últimos años ha significado un gran progreso en el conocimiento de su fisiopatología, de su epidemiología, de la clasificación de los diferentes cuadros clínicos con los que se presenta e in-

dudablemente en su enfoque terapéutico. La imposibilidad de analizar detalladamente toda la bibliografía, en ocasiones compleja, no debe convertirse en una justificación para no introducir en la práctica diaria los conceptos referidos.

EPIDEMIOLOGÍA

Su incidencia se ha incrementado con el paso del tiempo de acuerdo con las estadísticas reportadas por el Center for Disease Control, quienes después de un periodo de 10 años reportaron un incremento de 139%.¹ Estudios epidemiológicos recientes han dejado clara su alta incidencia y letalidad. Posiblemente su aumento se encuentre rela-

* Médico Adscrito a la Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital Juárez de México, Secretaría de Salud.

** Médico Adscrito a la Unidad de Cuidados Intensivos UMAE Magdalena de las Salinas, IMSS.

*** Residente de Neurocirugía, Hospital Juárez de México, Secretaría de Salud

cionado no sólo a factores tales como edad, inmunosupresión, exposición a procedimientos invasivos, resistencia antimicrobiana y falta de diagnóstico temprano, sino también al polimorfismo genético en la producción de citoquinas.²

DEFINICIÓN

Existen varias definiciones de sepsis; sin embargo, comúnmente es definida como la respuesta del huésped a la infección. En 1991, durante la Conferencia-Consenso del American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine, se propusieron las definiciones de los síndromes sépticos que hasta el momento continúan vigentes. Un aspecto importante de las definiciones introducidas fue el concepto de sepsis y sus secuelas como un espectro continuo de gravedad, de ahí que los distintos síndromes sépticos puedan ser considerados estadios de la sepsis.^{3,4}

ETIOLOGÍA

La infección bacteriana constituye la causa más común de sepsis y los gérmenes gramnegativos son los más frecuentemente involucrados en su génesis. Sin embargo, en pacientes immunodeprimidos los virus pueden ser la causa principal. Los sitios más frecuentes de infección en la sepsis son en orden de frecuencia: pulmonar (40%), intra-abdominal (30%), tracto urinario (10%), tejidos blandos (5%) y catéter intra-vascular (5%).^{5,6}

FISIOPATOLOGÍA

Actualmente la sepsis es entendida como una secuencia de estadios progresivos de una misma enfermedad, en donde la respuesta sistémica a una infección puede conducir a una inflamación generalizada en órganos remotos con disfunciones y/o fallos orgánicos. La respuesta final de cada organismo está determinada por diversos factores que incluyen la virulencia del germe, la magnitud del inóculo y condiciones preexistentes tales como la edad y el estado nutricional.^{7,8} Los microorganismos invasores y sus toxinas ocasionan la inducción de factores de transcripción, es entonces cuando algunos componentes de las bacterias se unen a proteínas transportadoras e interactúan con receptores CD14 situados en la superficie de los monocitos, desencadenando así la amplificación de la respuesta inflamatoria. La detección de dichos microorganismos es mediada por receptores de reconocimiento llamados Toll-Like-Receptors (TLR).^{9,10} La familia de receptores TLR consta de más de diez componentes; sin

embargo, sólo siete interactúan con modelos bacterianos (los más importantes son el TLR-4, TLR-2, TLR-5 y el TLR-9). Su función es reconocer las estructuras llamadas modelos moleculares asociados a patógenos que incluyen endotoxinas, peptidoglicanos, ácido lipoteicoico, lipopéptidos y flagelina. Al unirse con alguna de estas estructuras, se activan varias vías de señalización intracelular resultando en la activación de factores de transcripción como el factor de transcripción nuclear kappa (NF- κ B); factor de transcripción más estudiado, que está compuesto de una familia de proteínas que regulan la transcripción de diversas citoquinas. Varios estudios han mostrado una relación directa entre la severidad de la sepsis, la mortalidad y el nivel de las citoquinas, entre ellas el factor de necrosis tumoral (FNT) e interleucinas (IL-1,6,8), de ahí que la modulación de la respuesta inmune sea considerada una intervención terapéutica importante en el manejo de la sepsis.^{11,12}

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El cuadro clínico de la sepsis está determinado por el cuadro infeccioso de base, los signos y síntomas del SRIS, así como por los signos y síntomas de las diferentes disfunciones que tenga el paciente. Tratando de buscar otra manera de agrupar la fisiopatología, la clínica y la severidad de la sepsis, recientemente se realizó una reunión de consenso en la ciudad de Washington en donde los conceptos arriba mencionados se reagruparon en un intento de estadificación de la sepsis que se ha dado en llamar "PIRO". Las siglas corresponden a predisposición, infección, respuesta y disfunción orgánica. Esta modalidad de descripción de los diferentes cuadros de sepsis, fue desarrollada teniendo como base el sistema TNM introducido por Pierre Denoix en el campo de la oncología y pretende estratificar a los pacientes con base en sus condiciones *predisponentes*, la naturaleza y extensión del estímulo (*infección* en el caso de la sepsis), la naturaleza y magnitud de la *respuesta* del huésped y el grado de *disfunción orgánica* presente.¹³

Dada la diversidad en las manifestaciones clínicas de la sepsis y la importancia de realizar un diagnóstico oportuno, el síndrome debe sospecharse fuertemente aun sin confirmación microbiológica. Recientemente se han publicado una lista de signos y síntomas, así como algunas alteraciones en los resultados de laboratorio que permiten llegar al diagnóstico de sepsis en forma temprana (Cuadro 1). La fiebre, común durante la sepsis hasta en 55%, es producida por efecto de las sustancias proinflamatorias liberadas por macrófagos activados.¹⁴ La hipotermia es menos frecuente (15%), su causa es menos conocida y se asocia con mal pronóstico. La disfunción miocárdica

Cuadro 1. Criterios diagnósticos para sepsis.⁴

Infección documentada o en sospecha, y alguna de las siguientes:

Variables generales

Fiebre (temperatura > 38.3 °C); Hipotermia (temperatura < 36 °C); Frecuencia cardíaca > 90 latidos/minuto o > 2 DE del valor normal para la edad; Taquipnea; Alteraciones del estado mental; Edema importante o balance de líquidos positivo (> 20 mL/Kg/en 24hrs); Hiperglucemia (glucosa sérica > 120 mg/dL) en ausencia de diabetes.

Variables de inflamación

Leucocitosis (> 12,000), Leucopenia (< 4,000), Conteo Leucocitario Normal con > 10% de bandas; Proteína C-Reactiva en plasma > 2 DE del valor normal; Procalcitonina en plasma > 2 DE del valor normal.

Variables hemodinámicas

Hipotensión Arterial (PS < 90 mmHg, PAM < 70, o una disminución de la PS > 40 mmHg en adultos o > 2 DE acerca del valor normal para la edad; SvO_2 > 70%; Índice Cardíaco > 3.5 L/min).

Variables de disfunción orgánica

Hipoxemia arterial (PaO_2/FIO_2 < 300); Oliguria aguda (gasto urinario < 0.5 mL/Kg/h, por al menos 2 horas; Incremento de la Creatinina > 0.5 mg/dL); Alteraciones de la Coagulación (INR > 1.5 o TPT > 60"); Íleo (ausencia de peristalsis); Trombocitopenia (plaquetas < 100,000); Hiperbilirrubinemia (Bilirrubina plasmática total > 4 mg/dL).

Variables de perfusión tisular

Hiperlactatemia (> 1 mmol/L); Llenado capilar lento.

DE: desviación estándar. **PS:** presión sistólica. **PAM:** presión arterial media. **SvO₂:** saturación venosa de oxígeno. **INR:** International Normalized Ratio. **TPT:** tiempo parcial de tromboplastina.

se encuentra presente hasta en 40% de los casos. Puede ser detectada desde las primeras 24 horas y hasta tres días después de iniciada la sepsis.

Las hipótesis más aceptadas que tratan de explicar esta disfunción incluyen la participación de isquemia miocárdica, disfunción microvascular, sustancias depresoras del miocardio, así como la participación del endotelio vascular. También existen alteraciones vasculares a nivel periférico, fundamentalmente en la regulación del tono vasomotor, en cuya génesis destacan el óxido nítrico y la deficiencia de vasopresina y cortisol.¹⁴ Durante el transcurso de la sepsis se presentan alteraciones neurológicas conocidas en conjunto como encefalopatía asociada a sepsis (EAS).¹⁵ Sus manifestaciones son inespecíficas y varían en intensidad, desde cambios sutiles del estado mental hasta estados de agitación incontrolable o coma. Probablemente el delirio constituya la manifestación más frecuente de la EAS. La manifestación pulmonar más frecuente al comienzo de la sepsis es la taquipnea. El desarrollo de lesión pulmonar se encuentra asociada con la formación de FNTa, ya que estimula la producción de metabolitos del ácido araquidónico y del factor activador de plaquetas, ambos iniciadores de la lesión pulmonar. También contribuye la presencia de disfunción muscular diafragmática, resultado del imbalance entre el aporte y las necesidades metabólicas de los músculos de la respiración, así como a la disminución de la extracción de oxígeno por parte de éstos y a la participación de radicales libres de oxígeno, fundamentalmente el peroxinitrito.

Las alteraciones hematológicas son comunes, siendo la trombocitopenia y la leucocitosis las encontradas con mayor frecuencia; sin embargo, en casos severos puede desarrollarse coagulación intravascular como resultado del consumo de factores y la disminución de la actividad de anticoagulantes naturales, fundamentalmente proteína C.¹⁶ La insuficiencia renal ocurre en aproximadamente 19-23% de los pacientes con sepsis. La combinación de insuficiencia renal aguda y sepsis se encuentra asociada con un 70% de mortalidad. Suele estar ocasionada por el desarrollo de necrosis tubular aguda, entre cuyas causas destacan además de la disminución del volumen circulante efectivo y caída del índice filtración glomerular, la participación de citoquinas proinflamatorias, tromboxano A2, FNT y el factor activador de plaquetas, entre otros.¹⁷

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico diferencial entre sepsis y respuesta inflamatoria sistémica de origen no infeccioso es de vital importancia al momento de plantear una estrategia terapéutica. Sin embargo, el diagnóstico temprano no siempre es fácil de realizar y ello es debido a que el SRIS es inespecífico en el paciente crítico, lo cual aunado a que los datos microbiológicos y otras medidas complementarias para el diagnóstico a menudo pueden ser retrasadas por horas o días. Lo anterior ha obligado a buscar un marcador de sepsis que sea capaz de distinguir en forma tem-

prana el SRIS de causa infecciosa del SRIS no infeccioso. Las investigaciones actuales se centran en dos marcadores: la procalcitonina (PCT) y la proteína C reactiva (PCR).

En condiciones normales se sintetiza en las células C del tiroides, su concentración en sujetos sanos es indetectable (< 0.1 ng/mL). Los estados complicados de sepsis o choque séptico muestran una elevación muy importante de los valores de PCT. En este caso el origen de la PCT es extratiroideo, posiblemente los macrófagos y monocitos de diversos órganos, por ejemplo hepáticos, sean los responsables de su síntesis y posterior liberación a la sangre. Su principal inductor es la inflamación sistémica secundaria a una infección bacteriana. Su alta sensibilidad permite su empleo en el diagnóstico diferencial entre SIRS y sepsis. Otro marcador que también se ha utilizado es la determinación de PCR, una proteína de fase aguda al igual que la PCT es un excelente marcador de infección bacteriana, siendo su determinación rápida y fácil de realizar; sin embargo, tiene una cinética más lenta que la PCT, lo que la hace menos útil en el diagnóstico agudo. Mientras que la PCT comienza a elevarse a las 2-3 horas después del estímulo inicial, la PCR lo hace alrededor de las 12 horas, cuando la PCT alcanza su máximo. A diferencia de la PCT, la PCR también es inducida por estados inflamatorios no infecciosos, infecciones bacterianas menores o infecciones virales. También se ha empleado la determinación de niveles plasmáticos de endotoxina, fosfolipasa A2, elastasa de neutrófilos y algunas citoquinas proinflamatorias, sobre todo los niveles plasmáticos de la IL-6 e IL-8, que han mostrado correlación con el pronóstico en diversos estudios efectuados en pacientes críticos.

En la actualidad se encuentra bajo estudio un nuevo marcador endotelial llamado *endocan*, un proteoglicano circulante cuyos niveles plasmáticos se han relacionado con la severidad y el pronóstico de pacientes sépticos.^{15,18}

TRATAMIENTO

El tratamiento de la sepsis puede definirse en dos partes: la encaminada a tratar el foco infeccioso que dio origen al cuadro, y la dirigida al sostén de las alteraciones metabólicas, hemodinámicas y de la función afectada de diferentes órganos. El elemento fundamental en el manejo de la sepsis es la rapidez en la instauración de las medidas terapéuticas, lo cual requiere una detección precoz. Ya identificado el cuadro, las siguientes medidas se deben iniciar lo antes posible y completarse dentro de las seis primeras horas desde la identificación de la sepsis, teniendo como objetivo cumplir todas las medidas en el 100% de los casos:

1. Medición del lactato sérico.
2. Obtención de hemocultivos antes de iniciar el tratamiento antibiótico.
3. Inicio precoz del tratamiento antibiótico: a) En las tres primeras horas si el paciente es atendido en urgencias. b) En la primera hora si es atendido en UCI y no procede de urgencias.
4. En presencia de hipotensión o lactato > 4 mmol/L: a) Iniciar la reanimación con un mínimo 20 mL/kg de cristaloides (o dosis equivalente de coloides). b) Emplear vasopresores para tratar la hipotensión si la reanimación con líquidos fue insuficiente para lograr una adecuada presión sanguínea y perfusión de órganos.
5. En presencia de choque séptico o lactato > 4 mmol/L: a) Medir la presión venosa central (PVC) y mantener la PVC > 8 mmHg. b) Medir la saturación venosa central (ScO_2) de oxígeno, mantener la $ScO_2 > 70\%$ mediante transfusión si el Hto $< 30\%$ y/o dobutamina si el Hto $> 30\%$.

Alternativamente, se puede medir la saturación venosa mixta de oxígeno (SvO_2) y mantenerla por encima de 65%.¹⁹ Una de las características de la sepsis es la vasodilatación generalizada, producida principalmente por la generación de importantes cantidades de óxido nítrico. La hiperlactacidemia, frecuente en pacientes con sepsis, puede ser el único indicio de hipoperfusión, de ahí que en presencia de hipotensión o lactato > 4 mmol/L, deberá iniciarse la reanimación hídrica mediante el empleo de cristaloides y coloides. Las estrategias de reanimación, que incluyen la administración rápida de líquidos, corrección de la anemia llevando el valor del hematocrito en más de 30% y el empleo de vasopresores en caso necesario para mantener una presión arterial media mayor de 65 mmHg, con saturación venosa de oxígeno superior a 70%, tienen como objetivo mantener el volumen intravascular, restaurar la perfusión tisular, así como restablecer y mantener el balance entre aporte y demanda de oxígeno. El adecuado tratamiento de la hipotensión durante la sepsis hace la diferencia entre una buena evolución y la aparición de falla orgánica y muerte.^{20,21}

Antibióticos

La rapidez del inicio de la terapia con antibióticos está directamente relacionada con la morbilidad. Es importante tener en consideración para la elección del antibiótico los dos focos de infección más frecuentes en pacientes sépticos (pulmonar y abdominal). Si bien existen guías para el uso de antibióticos en forma empírica, debe siempre tratar de cubrirse las bacterias de mayor inciden-



cia. Así pues, la elección de antibióticos debe estar basada en el conocimiento de la flora y en los estudios de sensibilidad históricos del laboratorio de bacteriología de la institución donde se trabaja.^{22,23}

Proteína C activada (PCA)

La única modalidad farmacológica que ha demostrado disminuir la mortalidad de la sepsis es el empleo de la PCA recombinante humana. Parece ser más eficaz en pacientes mayores de 50 años, que cursen con más de una disfunción orgánica, APACHE II mayor de 24 puntos y choque. No se recomienda el uso simultáneo de PCA con heparina, pues esta última disminuye su eficacia.²⁴⁻²⁶

Esteroides

El empleo de esteroides para el manejo de la sepsis sigue siendo en la actualidad tema de discusión. Estudios recientes sugieren que su empleo en determinados subgrupos se asocia a una reducción de la morbilidad y, posiblemente, de la mortalidad; se ha comprobado que ejercen un efecto inhibitorio sobre el *NFKB*, cuya activación descontrolada induce la producción de proteínas clave mediadoras de la inflamación. Por lo anterior es razonable considerar que la inhibición de la activación del *NFKB* mediante el empleo de hidrocortisona puede mejorar el pronóstico de los pacientes con sepsis. El papel de los esteroides en el manejo de la sepsis constituye en la actualidad una intervención con trasfondo fisiológico razonable apoyado en resultados clínicos.^{27,28}

Glucosa

Los lineamientos actuales recomiendan mantener cifras de glucemia central dentro de valores normales (80-110 mg) basado en los reportes actuales que han asociado menor mortalidad cuando existe un mejor control glucémico. Aún no se conoce con certeza el mecanismo protector de la insulina en pacientes sépticos; sin embargo, se cree que, además de su efecto antiapoptótico, acutúa mejorando la función fagocítica de los neutrófilos.^{29,31}

CONCLUSIONES

La sepsis es una de las entidades más frecuentes en las unidades de cuidados intensivos, su tratamiento está enfocado en tratar el foco infeccioso, metabólico y hemodinámico. A pesar del progreso en el entendimiento de su fisiopatología, los avances médicos y el desarrollo tecnol-

ógico, su mortalidad continúa siendo elevada, hoy día considerado una enfermedad emergente. Por lo tanto, los tratamientos futuros deberán dirigirse no sólo a inhibir, sino también a mejorar la respuesta inmunológica del paciente séptico.

REFERENCIAS

- Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001; 29: 1303-10.
- Alberti C, Brun-Buisson C, Burchardi H, et al. Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicenter cohort study. *Intensive Care Med* 2002; 28: 108-21.
- American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992; 20: 864-74.
- Levy M, Fink M, Marshall J, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003; 31: 1250-6.
- Landry D, Oliver J. The pathogenesis of Vasodilatory Shock. *N Eng J Med* 2001; 345: 588-95.
- Vallés J, Rello J, Ochagavía A, et al. Community-acquired bloodstream infection in critically ill adult patients: impact of shock and inappropriate antibiotic therapy on survival. *Chest* 2003; 123: 1615-24.
- Hotchkiss R, Karl I. The Pathophysiology and Treatment of Sepsis. *N Eng J Med* 2003; 348: 138-50.
- Bochud P, Calandra T. Pathogenesis of sepsis: new concepts and implications for future treatment. *Brit Med J* 2003; 326: 262-6.
- Opal S, Huber CH. Bench-to-bedside review: Toll-like receptors and their role in septic shock. *Critical Care Med* 2002; 6: 125-36.
- Méndez-Beltrán M. Depresión miocárdica en sepsis. *Rev Mex Anestesiol* 2004; 27(Supl.1): 126-7.
- Calandra T, Cohen J. The International Sepsis Forum Consensus Conference on Definitions of Infection in the Intensive Care Unit. *Crit Care Med* 2005; 33: 1538-48.
- Bone R, Balk R, Cerra F, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* 1992; 101: 1644-55.
- Marshall JC, Ronald V, Jimenez M, et al. Source control in the management of severe sepsis and septic shock: An evidence-based review. *Crit Care Med* 2004; 32(Suppl.): S613-S626.
- Luzzani A, Polati E, Dorizzi R, et al. Comparison of procalcitonin and C-reactive protein as markers of sepsis. *Crit Care Med* 2003; 31: 1737-41.

15. Young JD. The Heart and Circulation in Severe Sepsis. *Br J Anaest* 2004; 93: 114-20.
16. Bleck TP, Smith MC, Pierre-Louis SJ, et al. Neurologic complications of critical medical illnesses. *Crit Care Med* 1993; 21: 98-103.
17. Sharshar T, Hopkinson NS, Orlikowski D, et al. Science review: The brain in sepsis. *Crit Care* 2005; 9: 37-44.
18. Schier RW, Wang W. Acute renal failure and sepsis. *N Eng J Med* 2004; 351: 159-69.
19. Scherpereel A, Grigoriu B, Cavestri B, et al. Endocan, a new endothelial marker in human sepsis. *Crit Care Med* 2006; 34: 532-7.
20. Rhodes A, Bennett ED. Early goal-directed therapy: An evidence-based review. *Crit Care Med* 2004; 32(Suppl.): S448-S450.
21. Hollenberg SM, Ahrens TS, Annane D, Astiz ME, et al. Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients. *Crit Care Med* 2004; 32: 1928-48.
22. Vincent JL, Gerlach H. Fluid resuscitation in severe sepsis and septic shock: An evidence based review. *Crit Care Med* 2004; 32(Suppl.): S451-S453.
23. Kollef MH. Inadequate antimicrobial treatment: an important determinant of outcome for hospitalized patients. *Clin Infect Dis* 2000; 31(Suppl. 4): S131-S138.
24. Bochud PY, Bonten M, Marchetti O, et al. Antimicrobial therapy for patients with severe sepsis and septic shock: an evidence based-review. *Crit Care Med* 2004; 32(Suppl.): S495-S512.
25. Dhainaut JF, Laterre PF, Janes JM, et al. Drotrecogin alfa (activated) in the treatment of severe sepsis patients with multiple organ dysfunction: data from the PROWESS trial. *Intensive Care Med* 2003; 29: 894-903.
26. Fourrier F. Recombinant human activated protein C in the treatment of severe sepsis: An evidence-based review. *Crit Care Med* 2004; 32 (Suppl.): S534-S541.
27. Annane D, Sebille V, Charpentier C, et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 2002; 288: 862-71.
28. Minneci PC, Deans K, Banks S, et al. Meta analysis: The effect of steroids on survival and shock during sepsis depends on the dose. *Ann Intern Med* 2004; 141: 47-56.
29. Van Den Berghe G, Wouters PJ, Bouillon R, et al. Outcome benefit of intensive insulin therapy in the critically ill: Insulin dose versus glycemic control. *Crit Care Med* 2003; 31: 359-66.
30. Cariou A, Vinsonneau C, Dhainaut JF. Adjunctive therapies in sepsis: An evidence-based review. *Crit Care Med* 2004; 32 (Suppl.): S562-S570.
31. Krinsley JS. Effect of an Intensive Glucose Management Protocol on the Mortality of Critically Ill Adult Patients. *Mayo Clin Proc* 2004; 79: 992-1000.

Solicitud de sobretiros:

Dr. Guillermo David Hernández López
Unidad de Cuidados Intensivos
Hospital Juárez de México
Av. Instituto Politécnico Nacional 5160
Col. Magdalena de las Salinas
C.P. 07760, México, D.F.
Correo electrónico: gervith_rs@hotmail.com