



Manejo de la sepsis con paquetes terapéuticos de la Campaña para Incrementar la Supervivencia en Sepsis

Raúl Carrillo Esper,* Jorge Raúl Carrillo Córdova,** Luis Daniel Carrillo Córdova**

RESUMEN

La sepsis grave es una enfermedad frecuente. En Estados Unidos se reportan 750 mil casos anuales. La mortalidad es elevada y va de 30 a 50% y llega a ser de 80 a 90% cuando hay choque séptico y disfunción orgánica múltiple. La sepsis es un continuo de enfermedad y es secundaria a la respuesta inflamatoria sistémica desencadenada por un proceso infeccioso. La respuesta inflamatoria induce lesión endotelial, activación de la coagulación y fibrinólisis que resultan en obstrucción y disfunción microvascular, común denominador de la sepsis grave, el choque séptico y la disfunción orgánica múltiple. Para reducir la mortalidad un grupo multidisciplinario de expertos desarrolló guías de manejo que fueron avaladas por 11 prestigiadas asociaciones científicas. Estas guías se organizaron en dos paquetes de manejo: la Campaña para incrementar la supervivencia en sepsis y el Instituto para la Mejora en el Cuidado Médico. El objetivo de este artículo es revisar los paquetes de manejo de sepsis.

Palabras clave: sepsis, paquetes de manejo, Campaña para Incrementar la Supervivencia en Sepsis.

ABSTRACT

Severe sepsis is common. 750,000 cases are estimated to occur annually in the United States. The mortality rate for severe sepsis still ranges from 30 to 50%, and is as high as 80 to 90% for septic shock and multiple organ dysfunction. Severe sepsis exists along a continuum initiated by a localized infection that triggers a systemic inflammatory response. A cascade of inflammation and activation of the coagulation system associated with impaired fibrinolysis leads to alterations in microvascular circulation associated with organ dysfunction, severe sepsis, multiple organ dysfunction syndrome, and death. Treatment guidelines that are evidence-based and endorsed by 11 professional societies representing multispecialty groups are described. In an attempt to improve care and reduce mortality, the Surviving Sepsis Campaign and The Institute for Healthcare Improvement (IHI) have created two sepsis treatment bundles. In this paper we review and describe the sepsis treatment bundles.

Key words: Sepsis, bundles, Surviving Sepsis Campaign.

La sepsis es la respuesta inflamatoria sistémica a la infección, se caracteriza por disfunción endotelial y de la microcirculación secundarias al desequilibrio en los sistemas de coagulación e inflamatorio. Es una de las principales causas de ingreso y mortalidad en las unidades de terapia intensiva. Para eficientar su manejo y disminuir la mortalidad se desarrollaron, avalaron e instituyeron en la práctica clínica las “Guías para Incrementar la

Supervivencia en Sepsis”, que son recomendaciones basadas en la evidencia científica que se han posicionado como el estándar de manejo. La aplicación de estas guías está basada en la calidad de la evidencia, el riesgo y el costo-beneficio de cada una de las intervenciones. Para su adecuada práctica se requiere un programa de adiestramiento que genere conciencia sobre el grave problema de salud pública que representa la sepsis, cambiar los esquemas preestablecidos de manejo e insistir en la importancia de intervenciones tempranas y oportunas para simplificar una serie de procesos que reduzcan la mortalidad por sepsis en 25%.¹⁻³

Durante el proceso de aplicación clínica de las guías se concluyó que los resultados eran mejores cuando éstas se aplicaban en conjuntos o paquetes (*sepsis bundles*, en inglés) de manera secuenciada, que cuando se hacía de manera individual (una o varias intervenciones sin secuencia preestablecida). En general, los paquetes de manejo son una serie de intervenciones o procesos

* Profesor titular de posgrado de medicina del enfermo en estado crítico, UNAM.

** Pregrado, Facultad de Medicina, grupo NUCE, UNAM.

Correspondencia: Dr. Raúl Carrillo Esper. Servicio de terapia intensiva. Fundación Clínica Médica Sur. Puente de Piedra 150, colonia Toriello Guerra, CP 14050, México, DF. E-mail: seconcapcma@mail.medinet.net.mx

Recibido: agosto, 2007. Aceptado: diciembre, 2007.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: www.actualizacionmedica.com.mx

obtenidos de guías basadas en evidencia científica que, cuando son aplicadas en conjunto, mejoran la calidad de la atención y evolución de los enfermos.^{4,5}

Los paquetes de manejo de sepsis son: a) paquete de reanimación y b) paquete posreanimación. El primero debe aplicarse en las primeras seis horas del ingreso al hospital o del diagnóstico de sepsis, y de preferencia en la unidad de terapia intensiva, aunque puede iniciarse en el servicio de urgencias o en hospitalización. Cuando se ha diagnosticado la sepsis se requiere que médicos capacitados (intensivistas) y con experiencia traten al enfermo en el servicio de

medicina intensiva. El tiempo es vital en la toma de decisiones para la buena evolución del enfermo con sepsis, y debe recordarse que el reloj biológico camina mucho más lentamente que el molecular, por lo que retardar el manejo con base en la manifestación de epifenómenos como: hipotensión, choque, acidosis láctica, oliguria, disfunción de la coagulación, etc., incrementa de manera significativa la morbilidad, mortalidad y la estancia hospitalaria, ya que éstas son resultado de gran cantidad de sucesos fisiopatológicos y moleculares que al retardar el tratamiento pueden ser irreversibles (figura 1). En el paquete de manejo

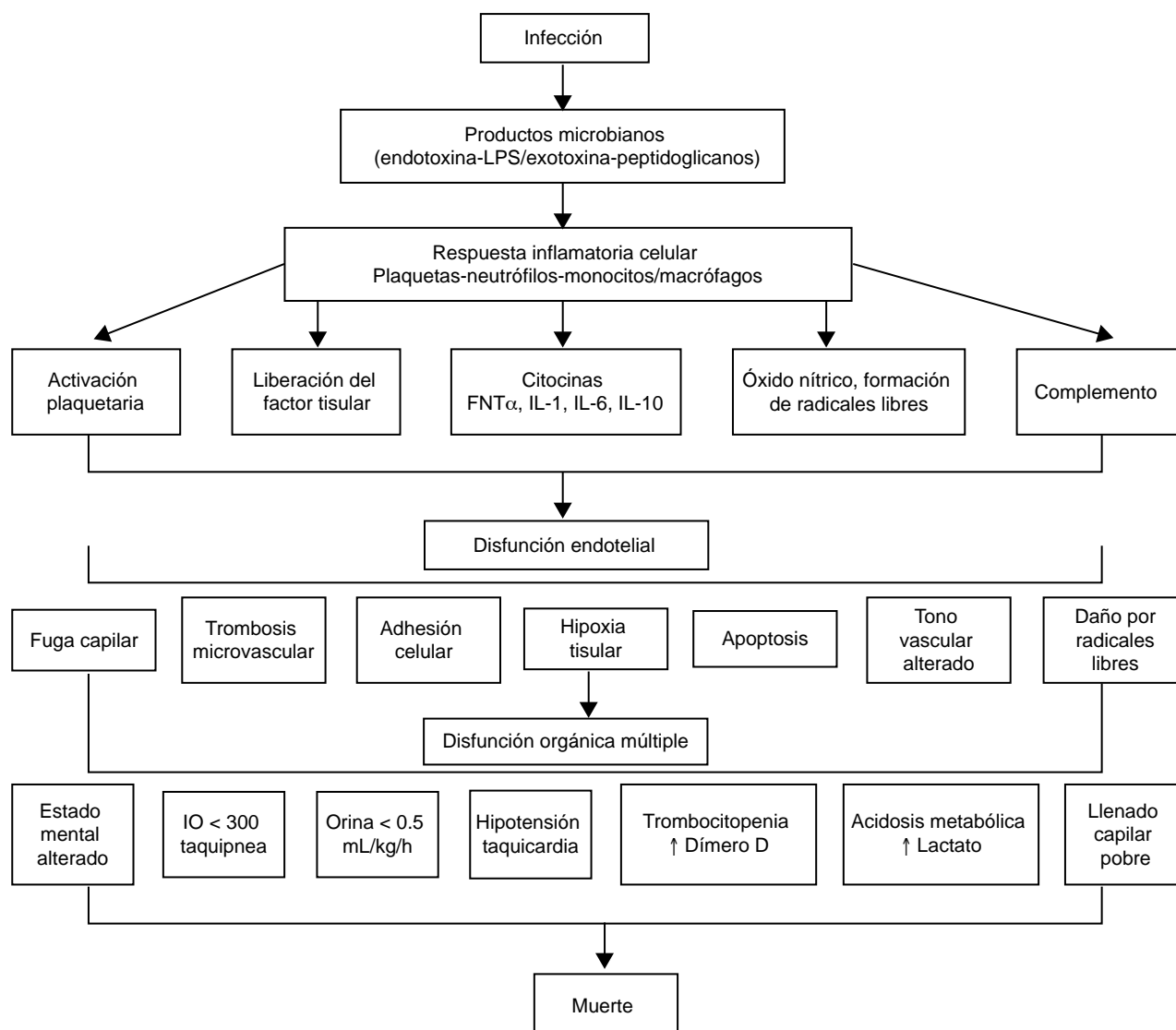


Figura 1. Algoritmo fisiopatológico de la sepsis. El reloj molecular es más rápido que el biológico.

posreanimación se complementan el resto de las medidas terapéuticas que deben instituirse en las siguientes 18 horas. El propósito final es aplicar todas las medidas de manejo en las primeras 24 horas del ingreso del enfermo.⁵ Los paquetes de manejo de sepsis grave y choque séptico se muestran en el cuadro 1.

Cuadro 1. Paquetes de manejo de sepsis

Paquete de reanimación

1. Medir el lactato sérico.
2. Obtener hemocultivos antes de iniciar antibioticoterapia.
3. Utilizar a tiempo antibióticos de amplio espectro.
4. En un episodio de hipotensión o lactato > 4 mmol/L (36 mg/dL),
 - a) dar un bolo inicial de 20 mL/kg de cristaloides (o equivalente coloide)
 - b) administrar vasopresores.
5. En episodios con hipotensión, después de la administración de líquidos o lactato > 4 mmol/L (36 mg/dL)
 - a) obtener tensión venosa central \geq 8 mmHg
 - b) obtener saturación venosa central de oxígeno \geq 70%
6. Control del disparador.

Paquete post-reanimación

1. Administrar dosis bajas de corticoesteroides
2. Administrar drotrecogina alfa activada
3. Mantener buen control glucémico
4. Ventilación con reclutamiento alveolar y protección pulmonar

PAQUETE DE REANIMACIÓN

Determinación del ácido láctico. La hiperlactatemia es un hallazgo frecuente en sepsis. Concentraciones por arriba de 4 mmol/L se asocian con mal pronóstico. Varios estudios destacan vigilar el ácido láctico para valorar la gravedad y guiar el tratamiento de la sepsis. La hiperlactatemia persistente se relaciona con reanimación inadecuada y se deberá recapitular en el protocolo seguido. En estos casos, el monitoreo hemodinámico avanzado o la determinación continua de la saturación venosa central de oxígeno son prioritarios para adecuar el manejo.^{6,7}

Cultivos e inicio temprano de antibióticos. Los cultivos de secreciones, líquidos corporales y hemocultivos deberán obtenerse en todos los enfermos con sepsis y antes de iniciar el tratamiento antimicrobiano. Lo habitual es encontrar cultivos positivos en los enfermos con sepsis, pero el que sean negativos al ingreso no descarta infección, por lo que se recomienda hacer

una nueva serie durante la estancia del enfermo en la unidad de terapia intensiva. La administración temprana y oportuna de antibióticos, de preferencia en la primera hora tras ser diagnosticada la sepsis, reduce de manera significativa la morbilidad y mortalidad. La ventana terapéutica puede ampliarse a tres horas, tiempo en el cual se establece la reanimación y evaluación diagnóstica del paciente. La elección del esquema antimicrobiano inicial se basará en la determinación del punto de partida de la infección, el cuadro clínico y la epidemiología local. Debe cubrir todas las posibilidades. A este abordaje se le conoce como esquema de de-escalación. Los antibióticos se ajustan cada 48 a 72 horas de acuerdo con la evolución del enfermo, el resultado de los cultivos y el antibiograma. Los antibióticos se administrarán hasta que el microorganismo responsable se aisle y se tenga la susceptibilidad al esquema antimicrobiano. El retardo en el inicio de los antibióticos o la elección de un esquema inadecuado incrementan de manera significativa la mortalidad. Los antimicrobicos deberán iniciarse o agregarse al esquema cuando el enfermo no responda de manera adecuada a los antibióticos, persista o se amplifique la respuesta inflamatoria sistémica o se haga más evidente el deterioro clínico y se muestren factores de riesgo para infección micótica, como la inmunosupresión, hiperglucemia, administración de antibióticos de amplio espectro por tiempo prolongado, ventilación mecánica, nutrición parenteral total, estancia prolongada en la unidad de terapia intensiva, neutropenia, estado de mielosupresión posquimioterapia o radioterapia, aplicación de sondas o catéteres, etc.⁸⁻¹¹

Reanimación temprana dirigida por metas. Cuando la hipotensión se acentúa o se manifieste un estado de choque, es necesario iniciar el protocolo de reanimación temprana dirigido por metas, que ha demostrado disminuir de manera significativa la mortalidad en terapia intensiva y hospitalaria. En el protocolo es fundamental, cuando se ha asegurado una vía venosa central para la vigilancia de la tensión venosa central y de la saturación venosa central de oxígeno, el aporte de oxígeno y el inicio temprano y enérgico de cargas rápidas de volumen (coloide o cristaloides) a dosis de 20 mL/kg, para expandir el volumen intravascular y hacer eficiente la precarga para mantener el gasto cardíaco y la perfusión sistémica. La hipoxia tisular

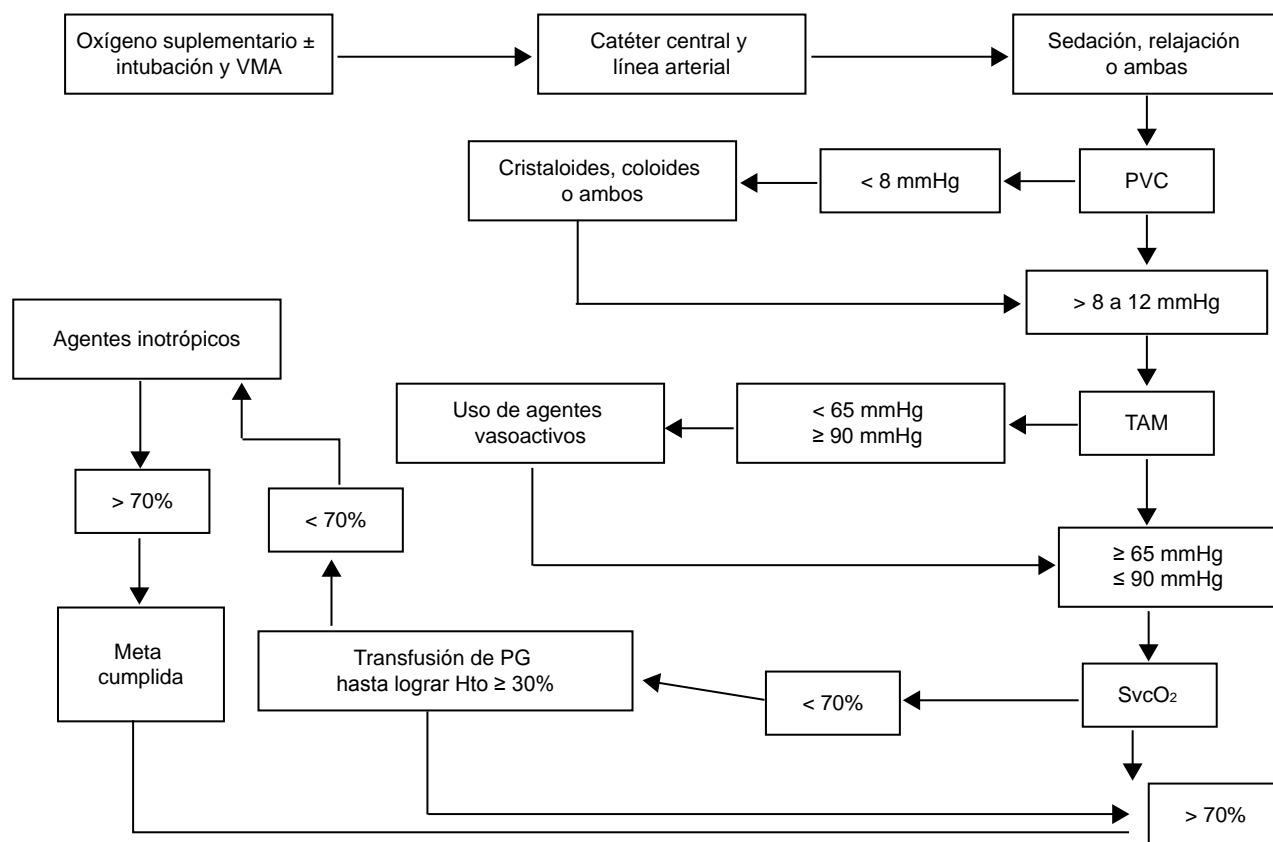


Figura 2. Algoritmo de reanimación dirigida por metas. PVC: presión venosa central. SvcO₂: saturación venosa central de oxígeno. PG: paquete globular. Hto: hematocrito. VMA: ventilación mecánica.

global secundaria a insuficiencia hemodinámica e hipoperfusión es causa de hiperlactatemia, acidosis metabólica y disfunción orgánica múltiple. La hipoxia tisular regional es otro proceso frecuente, a pesar de que existan parámetros hemodinámicos sistémicos normales. El territorio del bazo es uno de los más afectados y habitualmente se pasa por alto, lo cual puede ser mortal al perpetuar el choque oculto y la traslocación bacteriana.^{12,13}

La reanimación debe seguir las metas que se muestran en el algoritmo de la figura 2.

Para fines prácticos, las metas de reanimación son mantener la tensión arterial media por arriba de 65 mmHg, conservar la frecuencia cardiaca por debajo de 110 por minuto y la saturación venosa central de oxígeno por arriba de 70 mmHg, además de la tensión venosa central por arriba de 12 o 15 mmHg cuando el enfermo tenga ventilación mecánica.

La administración de albúmina durante el protocolo de reanimación no es superior a los cristaloides o coloides sintéticos.^{14,15}

A pesar de cumplir con todas las metas de reanimación, puede persistir la hipoperfusión microvascular, que se manifiesta con hiperlactatemia. En estos casos, deberán valorarse otras terapias que se comentarán en los siguientes párrafos.

Vasopresores. Cuando la hipotensión persista a pesar del uso de volumen a dosis adecuadas, o aun durante la infusión de éste, y ponga en peligro la vida del enfermo, deberán prescribirse vasopresores. Recuérdese que el empleo de estas sustancias con hipovolemia es peligroso y puede acentuar la hipoperfusión microvascular, sobre todo del lecho del bazo. Los efectos de los vasopresores sobre la microcirculación del enfermo grave son contradictorios, pero el incremento de la tensión arterial sistémica durante su infusión

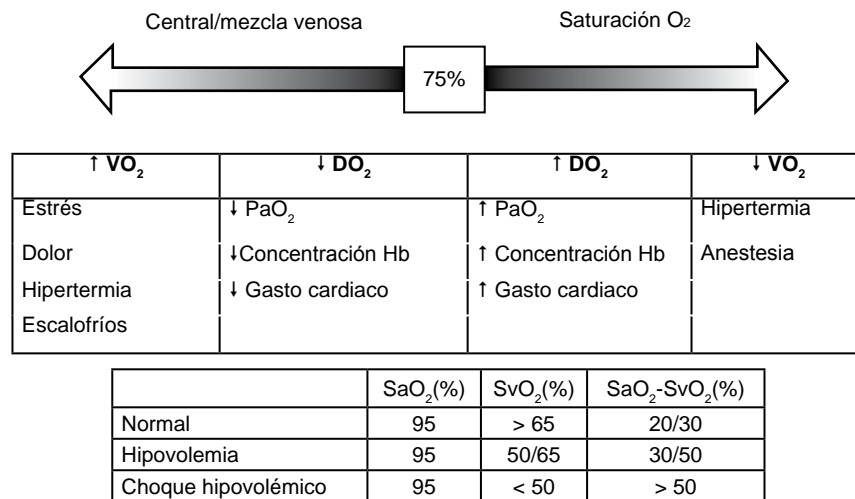


Figura 3. Saturación venosa central de oxígeno. VO₂: consumo de oxígeno. DO₂: aporte de oxígeno.

sacrifica el flujo microcirculatorio en varios territorios titulares como el riñón y el intestino. Los vasopresores de primera elección siguen siendo la norepinefrina y la dopamina. Cuando la hipotensión es resistente puede administrarse vasopresina sola o en conjunto con corticoesteroides. Si la hipotensión persiste aun con la infusión de vasopresores, deberá descartarse insuficiencia suprarrenal relativa y se verificará que la tensión venosa central se mantenga entre 12 y 15 mmHg con infusión de líquidos. En estos casos, manténgase la concentración del hematócrito en 30, con transfusión de concentrados eritrocitarios, y vigílese la tensión intrabdominal (recuérdese que las reanimaciones enérgicas pueden incrementar de manera significativa la tensión intrabdominal por íleo, ascitis y edema de la pared).¹⁶

La saturación venosa central deberá mantenerse, de preferencia, por arriba de 65, e idealmente entre 70 y 75. La vigilancia continua de esta variable ayuda a integrar el diagnóstico y guiar el tratamiento (figura 3). Su interpretación debe hacerse de acuerdo con la evolución y el estado clínico del paciente, y en conjunto con el resto de los marcadores. En esta fase del manejo del enfermo con sepsis grave, la administración combinada y racional de volumen, vasopresores y concentrados eritrocitarios deberá complementarse con inotrópicos, de los cuales el de elección es la dobutamina, aunque también podrá evaluarse el empleo de sensibilizadores del

calcio del tipo del levosimendan. En algunos casos es conveniente reducir el consumo de oxígeno con sedación y ventilación mecánica. No se indica mantener sobreaporte de oxígeno, pues incrementa la morbilidad y mortalidad.¹⁷

Control del disparador. Es parte del paquete de manejo inicial. Este punto es de vital importancia, pues si el disparador no se controla, todas las demás medidas de esta fase, así como de la posreanimación, serán infructuosas. El trabajo en equipo del intensivista con los diferentes equipos quirúrgicos es fundamental. La atención a los siguientes puntos asegura el control del foco: drenaje de colecciones, desbridación de tejido necrótico o infectado, retiro de dispositivos (sondas, catéteres, prótesis, cuerpos extraños) y control definitivo del disparador (figura 4).

PAQUETE POSREANIMACIÓN

Dosis bajas de esteroides. Desde que los estudios con dosis elevadas de esteroides demostraron no ser útiles en los enfermos con sepsis, su uso en clínica se discutió durante muchos años. Hoy es claro, y recomendable, no utilizar dosis elevadas de esteroides en sepsis grave y choque séptico. La insuficiencia suprarrenal relativa y la resistencia periférica a corticoesteroides son frecuentes en la sepsis grave. Por esto se diseñó la prueba de estimulación con ACTH para identificar a este subgrupo de pacientes (se identifica a quienes

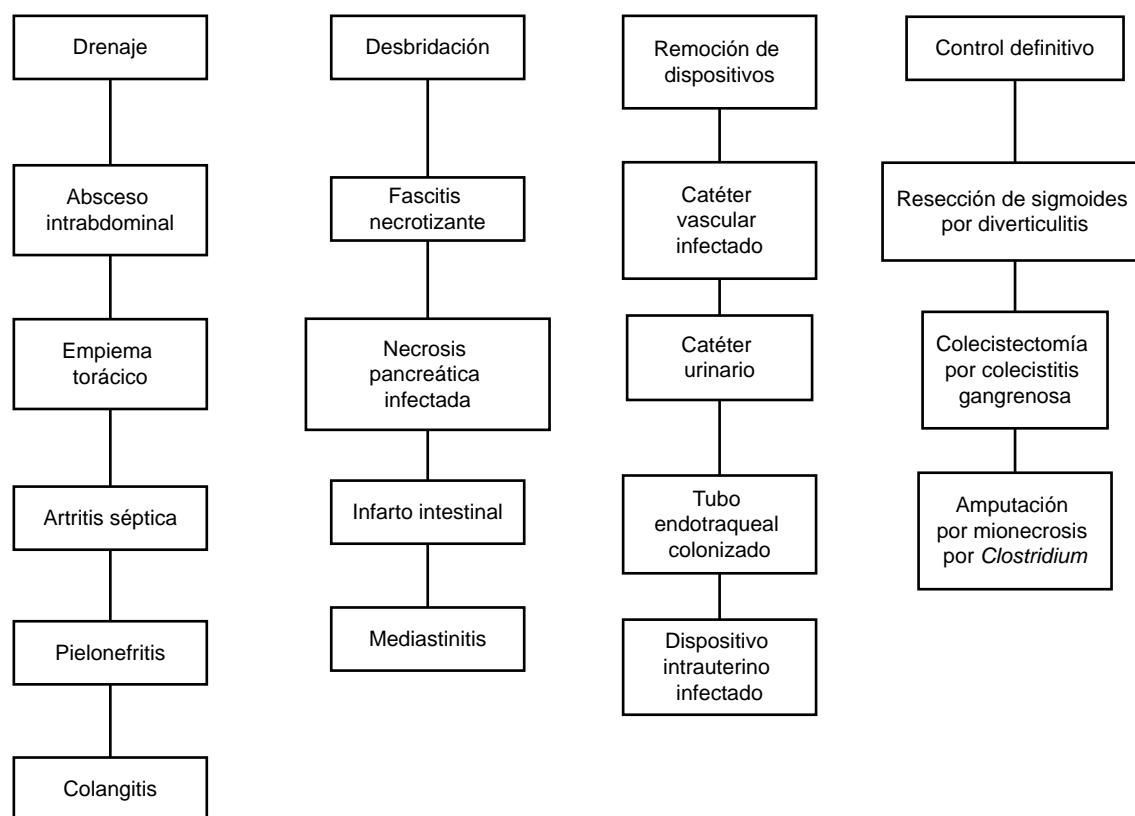


Figura 4. Control del disparador.

responden y quienes no) y, por tanto, a los enfermos con insuficiencia suprarrenal relativa. Con base en la evidencia científica acumulada, se recomienda utilizar dosis bajas de corticoesteroides en los enfermos que cursen con insuficiencia suprarrenal relativa o que tengan hipotensión resistente a volumen y reciban vasopresores. Los primeros protocolos recomendaban 200 a 300 mg de hidrocortisona durante siete días, fraccionada en tres dosis o en infusión continua; pero después de los resultados del estudio CORTICUS se modificó este sistema y la tendencia actual son dosis bajas durante la reanimación y suspensión cuando el enfermo se estabiliza. Su uso durante más tiempo se asocia con mayor riesgo de infecciones oportunistas y mortalidad. Deberá vigilarse estrechamente la glucosa durante la administración de corticoesteroides. En enfermos en choque séptico, éstos mejoran la estabilidad hemodinámica y reducen los requerimientos de vasopresores. En el estudio de Annane se demostró incremento significativo de la superviven-

cia en pacientes con choque séptico mediante el uso de dosis bajas de hidrocortisona. Algunos estudios recomiendan agregar fluorhidrocortisona. Los corticoesteroides no se indican si el enfermo no cursa con choque séptico.¹⁸⁻²²

Proteína C activada recombinante (PCArH). Se indica en enfermos con sepsis grave y choque séptico con alto riesgo de muerte, el cual se define como APACHE II de más de 25 puntos, o en disfunciones orgánicas rápidamente progresivas como el síndrome de insuficiencia respiratoria progresiva sin contraindicaciones relativas o absolutas para su administración, sobre todo sangrado (trombocitopenia por debajo de 30 mil, hemorragia activa de cualquier grado, etc.). Valórese estrechamente el riesgo-beneficio cuando se emplee. La respuesta inflamatoria asociada con sepsis se distingue por una grave disfunción endotelial y un estado procoagulante y proinflamatorio. La PCArH tiene propiedades antiinflamatorias y anticoagulantes, y en varios estudios disminuyó el riesgo relativo de muerte,

incrementó la supervivencia a 28, 60 y 90 días, y los días de estancia en la unidad de medicina intensiva y hospitalaria. En pacientes con sepsis grave y choque séptico, la dosis recomendada es de 24 mcg/kg/día en infusión continua por 96 horas. Su uso temprano (en las primeras 24 horas del inicio del cuadro de sepsis), sobre todo cuando hay deterioro progresivo rápido con mayor requerimiento de volumen, deterioro respiratorio, escalamiento de los vasopresores o disfunción de la coagulación (incremento del dímero D, consumo plaquetario), mejora significativamente la respuesta a la PCArH. Durante la infusión se vigilarán la cuenta plaquetaria, los tiempos de coagulación y las evidencias de hemorragia de cualquier grado. En caso de que el enfermo requiera operación, se suspenderá la aplicación dos horas antes del procedimiento y se reiniciará 12 horas después. En casos de sepsis no grave la administración de la PCArH no ha demostrado utilidad. Diferentes estudios prueban que es un medicamento costo-efectivo.²³⁻²⁵

De acuerdo con las evidencias actuales, deberán recordarse los siguientes datos antes de iniciar la aplicación de PCArH en pacientes con alto riesgo de muerte, es decir, aquellos con APACHE II por arriba de 25 o en rápido ascenso (horas), disfunción multiorgánica inducida por sepsis, choque séptico y síndrome de insuficiencia respiratoria aguda inducido por sepsis.

Las contraindicaciones son: hemorragia activa, episodio vascular hemorrágico en los últimos tres meses; neurocirugía, operación de médula espinal o traumatismo craneoencefálico grave en los últimos dos meses, catéter epidural, neoplasia intracraneal o efecto de masa intracerebral con herniación, o paciente en estado terminal.

Control de la glucosa. Es fundamental en el manejo del enfermo grave. El propósito es mantener concentraciones de glucosa de 150 mg/dL. Para lograr esta meta terapéutica se recomienda la infusión de insulina bajo protocolo, para evitar la hipoglucemia. Parte de este protocolo supone vigilar la glucosa capilar o central. La hiperglucemia que se manifiesta en el enfermo grave es de origen multifactorial y entre los mecanismos implicados están la resistencia a la insulina y la gluconeogénesis. La hiperglucemia incrementa de manera significativa la morbilidad y mortalidad en pacientes con sepsis grave y choque

séptico, y no se considera un proceso de adaptación cuando es persistente y rebasa los 180 mg. Van den Berghe demostró que el control de la glucosa reduce de manera significativa la morbilidad y mortalidad en pacientes graves posquirúrgicos. La meta en los estudios iniciales fue mantener la glucosa entre 80 y 110 mg/dL, pues con frecuencia se demostró que se asociaba con cuadros de hipoglucemia grave (sobre todo por infusión de insulina), así, el rango aumentó a 150 mg/dL, con lo que se redujo de manera significativa el riesgo de hipoglucemia y se logró beneficio en la evolución. El efecto clínico del control de la glucosa se debe a la disminución de los efectos nocivos de la hiperglucemia y al efecto anabólico e inmunorregulador de la insulina. Al iniciar el protocolo de control estricto de la glucosa debe capacitarse al personal médico y paramédico para optimizar el proceso.²⁶⁻²⁸

Ventilación con protección pulmonar. El enfermo con sepsis grave y choque séptico cursa habitualmente con lesión pulmonar aguda y requiere apoyo ventilatorio mecánico. La lesión pulmonar aguda tiene mortalidad de 35 a 65%. La ventilación mecánica, cuando no se utiliza de manera adecuada, incrementa de manera significativa la mortalidad y el daño alveolar y sistémico a través de volutrauma, atelectrauma y biotrauma. Por lo anterior, se diseñaron estrategias de apertura alveolar (reclutamiento), con protección pulmonar. Diferentes estudios multicéntricos demuestran que la ventilación con volúmenes corrientes bajos disminuye en 22% el riesgo relativo de mortalidad asociado con ventilación mecánica, en conjunto con la técnica de apertura y la presión positiva al final de la espiración. Se recomiendan volúmenes corrientes de 6 mL/kg y pero no volúmenes corrientes de 10 a 12 mL/kg, con los que hay mayor lesión alveolar. Durante la estrategia de ventilación mecánica se debe vigilar la presión plateau, que no debe rebasar los 30 cmH₂O.

Medidas complementarias. Las siguientes medidas terapéuticas, aunque no se encuentran en los paquetes de manejo de las primeras 24 horas, complementan el tratamiento del enfermo con sepsis grave y son parte de las recomendaciones de la Campaña para Incrementar la Supervivencia en Sepsis. El equipo tratante deberá aplicarlas como parte integral del manejo:

Profilaxis contra úlceras de estrés con bloqueadores H₂ o de bomba de protones.

Profilaxis de enfermedad tromboembólica venosa con heparina de bajo peso molecular o heparina convencional. En pacientes con alto riesgo deberá usarse tratamiento combinado: algún tipo de heparina más dispositivos mecánicos (medias elásticas o sistemas de inflado intermitente).

Uso juicioso y racional de concentrados eritrocitarios. Las estrategias de transfusión restringida han demostrado ser una mejor opción en sepsis grave y choque séptico y deberán indicarse de acuerdo con criterios fisiológicos y no exclusivamente por el valor absoluto de la hemoglobina. La política de transfusión liberal se asocia con mayor morbilidad y mortalidad.

La dopamina a dosis "dopa" no muestra utilidad en los enfermos con sepsis grave y choque séptico.

La hemofiltración no es útil para el control de la respuesta inflamatoria sistémica.

Inicio temprano de apoyo nutricional, preferentemente enteral, para evitar el déficit energético.

Antioxidantes: vitaminas E y C.

Para mejorar el estado hemodinámico o reducir la dosis de vasopresores no se indica el tratamiento con bicarbonato.

La acidosis láctica secundaria a hipoperfusión no debe tratarse con bicarbonato.

Uso racional de lípidos, preferentemente de ácido eicosapentaenoico, el cual modula la respuesta inflamatoria pulmonar y reduce la intensidad y gravedad del síndrome de insuficiencia respiratoria aguda.

Evítese en lo posible los relajantes musculares. Si están indicados, úsense el menor tiempo posible y vigílese su dosificación.

Manténgase al enfermo sedado y con analgesia. Esta última fundamentalmente con opioides. Se recomienda seguir protocolos y escalas de sedación.

Síganse los protocolos de retiro de ventilación mecánica.

CONCLUSIONES

La sepsis y el choque séptico están entre los principales motivos de ingreso a las unidades de terapia intensiva y se asocian con una elevada mortalidad y altos costos. El diagnóstico oportuno y la aplicación hospitalaria de la Campaña para Incrementar la Supervivencia

en Sepsis, con base en paquetes de manejo, reduce significativamente la mortalidad, sobre todo cuando se aplica de manera temprana.

REFERENCIAS

1. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004;32:858-73.
2. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 2004;30:536-55.
3. Cabana MD, Rand CS, Powe NR. Why don't physicians follow clinical practice guidelines? A framework for improvement. *JAMA* 1999;282:1458-65.
4. Levy MM, Provonost PJ, Dellinger RP. Sepsis change bundles: converting guidelines into meaningful change in behavior and clinical outcome. *Crit Care Med* 2004;32:595-7.
5. Gao F, Melody T, Daniels DF. The impact of compliance with 6-hour and 24-hour sepsis bundles on hospital mortality in patients with severe sepsis: a prospective observational study. *Crit Care* 2005;9:764-70.
6. Bakker J, Coffernils M, Leon M. Blood lactate levels are superior to oxygen derived variables in predicting outcome in human septic shock. *Chest* 1991;99:956-62.
7. Friedman G, Berlot G, Kahn RJ. Combined measurements of blood lactate concentrations and gastric intramucosal pH in patients with severe sepsis. *Crit Care Med* 1995;23:1184-93.
8. Bochud PY, Bonten M, Marchetti O. Antimicrobial therapy for patients with severe sepsis and septic shock: an evidence-based review. *Crit Care Med* 2004;32:495-512.
9. Cohen J, Brun-Buisson C, Torres A. Diagnosis of infection in sepsis: an evidence-based review. *Crit Care Med* 2004;32:466-94.
10. Ibrahim EH, Sherman G, Ward S. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. *Chest* 2000;118:146-55.
11. Kollef MH, Sherman G, Ward S. Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest* 1999;115:462-74.
12. Rivers E, Nguyen B, Havstad S. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001;345:1368-77.
13. Reinhart K, Kuhn HJ, Hartog C. Continuous central venous and pulmonary artery oxygen saturation monitoring in the critically ill. *Intensive Care Med* 2004;30:1572-8.
14. Choi PT, Yip G, Quinonez LG. Crystalloids vs. colloids in fluid resuscitation: a systematic review. *Crit Care Med* 1999;27:200-10.
15. Finfer S, Bellomo R, Boyce N. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med* 2004;350:2247-56.
16. Beale RJ, Hollenberg SM, Vincent JL. Vasopressor and inotropic support in septic shock: an evidence-based review. *Crit Care Med* 2004;32:455-65.