

Reanimación protocolizada del shock séptico

Carlos Romero P., Rodrigo Cornejo R., Eduardo Tobar A., Ricardo Gálvez A., Osvaldo Llanos V., José Castro O.

Unidad de Pacientes Críticos, HCUCh.

SUMMARY Severe sepsis and septic shock are pathologies with an increasing incidence in the world. Annually, in the USA 200.000 people die because of severe sepsis, the same number that die because of a myocardial infarction, being this last disease much more common. In Chile, a multicentric study found a 40% of prevalence of severe sepsis in critically ill patients, with a mortality of 27%. In this scenario, it becomes of great importance the appropriate and integral management of this condition, by means of an early diagnosis and the implementation of an aggressive protocolized resuscitation, guided by clear goals. During the first stage of the resuscitation crystalloids and/ or colloids can be used, in order to expand the intravascular space, searching for CVP around 8 to 12 mmHg. In case of hypotension refractory to the administration of fluids, it is recommended to start with increasing doses of norepinephrin until a MAP of 65 - 75 mmHg is achieved. The intensity of the septic shock can be stratified according to the requirements of norepinephrine. It is of great importance to obtain blood cultures of the patients and to start with empiric antibiotic therapy as soon as possible. The initial metabolic goal must be the normalization of the central venous oxygen saturation. The implementation of the resuscitation bundle during the first six hours, since the diagnose of severe sepsis is done, increases the chances of surviving. Protocols of sedation and analgesia, and the use of protective mechanical ventilation is highly recommended. The use of hydrocortisone and human recombinant protein C in selected patients, may have a beneficial result in the outcome. Vasopressin, terlipressin and high-volume hemofiltration can be used as rescue measures for the most severe patients.

INTRODUCCIÓN

La sepsis severa y el shock séptico son patologías de incidencia creciente en el mundo. Anualmente en USA mueren más de 200.000 personas por sepsis severa, las mismas que fallecen por infarto agudo de miocardio, siendo esta última entidad mucho más frecuente^(1,2,3). La mortalidad

asociada a la sepsis severa es de al menos un 20%, pudiendo elevarse hasta un 80% en formas severas de shock séptico (SS). Pocas patologías se asocian a una mortalidad tan inaceptablemente elevada. Un estudio multicéntrico chileno, recientemente publicado, encontró una prevalencia de sepsis severa en pacientes críticos de un 40%, con una mortalidad asociada de un 27%⁽⁴⁾.

La sepsis severa y el shock séptico son sin lugar a dudas entidades catastróficas y constituyen un verdadero problema de salud pública, tanto por las vidas que cobran anualmente, como por los recursos que se destinan para su atención. En este escenario, toma trascendental relevancia su manejo oportuno e integral, mediante un diagnóstico precoz y la implementación de una reanimación agresiva guiada por metas claras. El enfrentamiento protocolizado de esta condición puede generar un mejoramiento significativo en las posibilidades de supervivencia de estos pacientes y es promovido por la Campaña Sobreviviendo a la Sepsis o *Surviving Sepsis Campaign*⁽⁵⁾. Un protocolo de reanimación no tiene como finalidad reemplazar el juicio clínico, ni limitar la capacidad de decisión de los médicos. Su objetivo es estandarizar el cuidado de los pacientes, pero a la vez permitir un manejo individualizado^(6,7). Es por ello que a continuación, más que una revisión bibliográfica exhaustiva, lo que intentaremos hacer es describir un abordaje operativo y protocolizado de la reanimación inicial y avanzada de pacientes con shock séptico. Para tener una visión más amplia acerca de la evolución de la sepsis en las últimas décadas, y para lograr una mejor comprensión de su fisiopatología, los mecanismos de acción de las diferentes drogas vasoactivas y el rol de las nuevas terapias farmacológicas, se sugiere a los lectores remitirse a trabajos específicos que han sido publicados en los últimos años^(1,8-10).

DEFINICIONES

En 1991, American College of Chest Physicians y Society of Critical Care Medicine⁽¹¹⁾, llevaron a cabo una reunión de consenso, con la finalidad de unificar criterios en relación a la terminología empleada para designar a la sepsis y sus complicaciones. En el año 2003, Internacional Sepsis Definitions Conference publicó una versión revisada de las definiciones originales, sin introducir modificaciones sustantivas en las mismas⁽¹²⁾.

Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica: habitualmente abreviado como SIRS por sus siglas en inglés, corresponde a la respuesta inflamatoria sistémica frente a diferentes injurias infecciosas o no infecciosas. Desde un punto de vista clínico, para diagnosticar un SIRS se deben cumplir al menos 2 de los siguientes criterios:

- Temperatura $> 38^{\circ} \text{C}$ o $< 36^{\circ} \text{C}$.
- Frecuencia cardiaca > 90 latidos por minuto.
- Taquipnea > 20 respiraciones por minuto o $\text{PaCO}_2 < 32$ mm Hg.
- Leucocitosis > 12.000 cel/ mm^3 o leucopenia < 4.000 cel/ mm^3 o más de 10% de formas inmaduras.

Sepsis: expresa la respuesta inflamatoria sistémica provocada por una infección, independiente del tipo de germen (bacteria, virus, hongo o parásito), o de si éste se encuentra o no en la sangre.

Sepsis severa: sepsis asociada a disfunción de órganos, hipoperfusión (acidosis láctica, oliguria y alteraciones del estado mental) o hipotensión que revierte con la administración de fluidos.

Shock séptico: shock asociado a sepsis severa como su expresión más grave. Operativamente requiere la presencia de un SIRS de origen infeccioso más criterios de hipoperfusión e hipotensión persistente (presión arterial sistólica < 90 mmHg o presión arterial media (PAM) < 70 mmHg, o caída > 40 mmHg de la presión arterial sistólica desde la basal) que no revierte con la administración de fluidos (2 L de cristaloides en 1 hora) y por lo tanto, requiere el empleo de drogas vasopresoras para su corrección.

Síndrome de disfunción orgánica múltiple (MODS): corresponde a la alteración de la función de al menos dos órganos o sistemas en un paciente con una patología aguda, donde la homeostasis ya no puede ser mantenida sin alguna intervención.

ESTRATIFICACIÓN

Los dos vasopresores de primera línea en el manejo del SS son la dopamina y la noradrenalina (NA)⁽⁵⁾. Ambos agentes tienen sus fortalezas y debilidades, así como defensores y detractores. Actualmente se encuentra en marcha el estudio SOAP II, cuyo objetivo es establecer la eficacia y seguridad de dopamina versus noradrenalina como vasopresor inicial en el manejo del shock. Nuestro grupo emplea NA como vasopresor inicial exclusivo, con la finalidad de estratificar la intensidad del SS, y protocolizar la aplicación de las diferentes medidas de soporte.

Hernández y colaboradores⁽¹³⁾, estudiaron una población de pacientes con SS y encontraron que los requerimientos de noradrenalina podían identificar enfermos con alto riesgo de fallecer. En base a esta información, procedieron a estratificar la intensidad del SS como sigue:

Shock séptico leve: requerimiento máximo de NA $\leq 0,10$ $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ luego de una adecuada reanimación (5% mortalidad).

Shock séptico moderado: requerimiento máximo de NA entre 0,11 y 0,29 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (22% mortalidad).

Shock séptico severo: requerimiento máximo de noradrenalina $\geq 0,3$ $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (73% mortalidad).

MONITORIZACIÓN

Los objetivos de la monitorización sistémica en un paciente crítico consisten en la detección precoz de alteraciones fisiológicas mayores, prevención de su recurrencia y optimización de las maniobras terapéuticas en forma individualizada y dinámica. La evaluación clínica del paciente debe ser continua.

Hemodinamia

Presión arterial invasiva: todo paciente en shock séptico debe disponer de una línea arterial para monitoreo continuo de la presión arterial y toma de muestra para gases y química sanguínea. No se deben emplear dispositivos no invasivos por ser menos fidedignos e impedir una evaluación constante.

Presión venosa central: la instalación de un catéter venoso central es obligatoria en pacientes con inestabilidad hemodinámica. El mismo nos permitirá la administración de drogas vasoactivas y la evaluación aproximada del estado de la precarga, mediante la medición de la presión venosa central (PVC). Adicionalmente, nos servirá para determinar la saturación venosa central de oxígeno (SvcO_2).

Débito cardíaco: la instalación de un catéter de arteria pulmonar (CAP) nos permitirá obtener una valoración más completa del perfil hemodinámico en un momento determinado (índice cardíaco, presión de oclusión de la arteria pulmonar, resistencias vasculares, presiones en la arteria pulmonar, entre otras variables) y monitorizar el impacto de nuestras intervenciones. Adicionalmente, nos servirá para la determinación de la saturación venosa mixta de oxígeno (SvmO_2). No está dentro de los objetivos de esta protocolización, profundizar sobre aspectos controversiales del CAP⁽¹⁴⁾. Se sugiere la instalación de un CAP en los pacientes que a pesar de una adecuada volemicación, persistan con trastornos de la perfusión tisular o con requerimientos de NA $> 0,2$ $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$.

Perfusión e inflamación

Lactato arterial: el lactato arterial (LA) es un elemento imprescindible para la evaluación inicial y seguimiento en la fase de reanimación, ya que nos

brinda información sobre la magnitud del insulto y su impacto sobre la perfusión sistémica. Sin embargo, es importante recordar que durante la sepsis el incremento del lactato no es ocasionado exclusivamente por hipoperfusión. Aún con estas consideraciones, el incremento del lactato arterial puede indicarnos en forma indirecta la presencia de disoxia tisular por un desacoplamiento entre la entrega y/o consumo de oxígeno. Su medición seriada permite evaluar la tendencia evolutiva del paciente con la terapia implementada. Se debe monitorizar al menos cada 6 horas durante la fase de reanimación. El incremento progresivo del lactato es un indicador de mala evolución. Por el contrario, una reducción del lactato arterial $\geq 10\%$ se asocia a una mayor posibilidad de supervivencia⁽¹⁵⁾.

Saturación venosa central o mixta: es un instrumento valioso en la evaluación sistémica de la perfusión tisular y muestra cambios significativos más precozmente que el LA. Este parámetro metabólico nos da información del balance entre la entrega y consumo de oxígeno en el organismo. Si no se dispone de medición continua de SvcO₂, se debe monitorizar al menos cada 6 horas durante la fase de reanimación. La SvmO₂ se obtiene de sangre tomada del puerto distal del CAP o mediante monitoreo continuo por espectrofotometría. La adecuada corrección de este parámetro (SvcO₂ $\geq 70\%$) durante las primeras 6 horas de reanimación ha demostrado reducir la mortalidad⁽¹⁶⁾.

Tonometría gástrica: es una técnica que permite evaluar la perfusión regional a nivel del territorio esplácnico. A través de una sonda especial se monitoriza el pH y la PCO₂ de la mucosa gástrica: este último parámetro parece ser más sensible a la hipoperfusión. En la actualidad el parámetro más evaluado es el delta CO₂, que es la diferencia entre el CO₂ de la mucosa gástrica y la presión arterial de CO₂ (PaCO₂). Normalmente existe una diferencia de aproximadamente 8 mmHg, pero en casos de reducción del flujo sanguíneo de la mu-

cosa gástrica, se produce una acumulación de CO₂ incrementándose la diferencia. Un delta CO₂ > 20 mmHg es indicativo de hipoperfusión esplácnica. La isquemia esplácnica ha sido asociada con el desarrollo de disfunción orgánica múltiple. Éste no es un método de uso rutinario; sin embargo, podría tener un rol en la evaluación de pacientes con hipoperfusión oculta (LA y SvcO₂ normalizados, pero con delta CO₂ > 20 mmHg).

Monitoreo funcional: las imágenes obtenidas con el SDF (de sus siglas en inglés *sidestream dark-field imaging*), permiten una evaluación directa de las perturbaciones de la microcirculación a nivel sublingual [imágenes en tiempo real en: www.sdfimaging.net⁽¹⁷⁾]. En términos sencillos consiste en la emisión de una señal lumínica en una longitud de onda que es absorbida por la hemoglobina de los glóbulos rojos, lo cual permite su visualización como células oscuras que fluyen por la microcirculación. Proporciona información que no puede ser obtenida por ningún otro sistema de monitoreo actual. Se ha observado que los pacientes que mejoran precozmente su patrón microcirculatorio tienen una mayor posibilidad de supervivencia^(18,19).

Proteína C reactiva (PCR): es una proteína de fase aguda que se eleva en SIRS de cualquier etiología. Su monitoreo es útil para establecer el grado de respuesta inflamatoria y evaluar su tendencia en el tiempo en relación a las intervenciones efectuadas. Puede aportar información sobre la aparición de sobreinfecciones bacterianas. Lo recomendable es realizar una determinación al ingreso y posteriormente cada 24 a 48 horas según la evolución clínica.

Procalcitonina (PCT): la PCT es un péptido precursor de la hormona calcitonina. Los niveles plasmáticos de este péptido se incrementan significativamente en relación a la presencia de SIRS infeccioso y no infeccioso. Aunque la PCT no es un marcador específico de infección bacteriana⁽²⁰⁾,

el empleo conjunto de PCR y PCT podría ayudar a establecer la presencia de infección o sobreinfección en casos complejos. Algunos autores han encontrado que los niveles incrementados de PCT pueden identificar enfermos con alto riesgo de fallecer⁽²¹⁾.

Glicemia: la hiperglicemia puede ejercer un efecto proinflamatorio en los pacientes críticos (actualmente no se considera un proceso adaptativo, sino un fenómeno nocivo) por ello una vez alcanzada la estabilidad hemodinámica, se debe monitorizar el nivel de glicemia, con la finalidad de mantener niveles inferiores a 150 mg/dL mediante la administración protocolizada de insulina cristalina⁽⁵⁾.

REANIMACIÓN INICIAL

El objetivo de la reanimación es restaurar la perfusión tisular y normalizar el metabolismo celular.

Reanimación pre-UCI: se sugiere educar al equipo de los servicios de urgencia, intermedios y de recuperación postanestésica sobre el diagnóstico de sepsis severa, sobre la necesidad de efectuar una evaluación precoz y obligatoria de los criterios de perfusión en los casos de sospecha y sobre la institución de terapias de reanimación precoz. Resulta imperativo establecer una estrecha coordinación entre los servicios para trasladar en forma expedita a estos pacientes dada su elevada mortalidad. La educación y el trabajo en equipo son fundamentales para lograr una reducción de la mortalidad.

Bundle de reanimación: *Surviving Sepsis Campaign* ha desarrollado un *bundle* o paquete de medidas para la reanimación inicial de pacientes con sepsis severa. En el paquete están incluidas todas las intervenciones y tratamientos que debe recibir obligatoriamente un paciente durante las primeras 6 horas de ingreso a un Servicio de Urgencia. Según la organización de cada centro asistencial estas medidas se implementarán en la Urgencia o en la

Unidad de Pacientes Críticos. Indistintamente, lo relevante es que estas medidas sean aplicadas en su totalidad durante las primeras 6 horas de diagnosticada la sepsis severa. La implementación de este *bundle* ha demostrado mejorar la supervivencia de los pacientes con sepsis severa^(22,23). Sus componentes se detallan a continuación:

1. Medir lactato arterial.
2. Tomar hemocultivos antes de iniciar la administración de antibióticos.
3. Administrar antibióticos de amplio espectro dentro de las primeras 3 horas de ingreso al Servicio de Urgencia o dentro de 1 hora de ingreso a la Unidad de Pacientes Críticos, cuando no viene desde la Urgencia⁽²⁴⁾. Adicionalmente, se deben realizar todos los esfuerzos necesarios (clínica, laboratorio e imágenes) para identificar el foco de la infección y establecer rápidamente si el paciente requerirá cirugía o drenaje percutáneo para control del mismo.
4. En presencia de hipotensión y/o LA ≥ 4 mmol/L:
 - a) Administrar 2 litros de cristaloides (o coloides equivalente).
 - b) Administrar noradrenalina cuando la hipotensión no responda a la reanimación inicial con volumen, con la finalidad de mantener una PAM 65 a 75 mm Hg.
5. Si la hipotensión persiste a pesar de la resucitación con volumen (shock séptico) y/o el LA es ≥ 4 mmol/L:
 - a) Obtenga una medición de PVC y asegúrese de llevarla sobre 8 mm Hg.
 - b) Busque llevar la SvcO₂ a un valor $\geq 70\%$.

SHOCK SÉPTICO LEVE

En los pacientes con shock séptico se deben realizar todos los esfuerzos necesarios para garantizar un adecuado volumen circulante efectivo. Esta

medida nos permitirá obtener una PAM 65-75 mmHg y mejorar la perfusión tisular, con la mínima dosis de NA. En pacientes con antecedentes de hipertensión arterial puede ser necesario un objetivo mayor de PAM⁽⁵⁾.

Si el paciente se encuentra en ventilación espontánea se debe asegurar una PVC de 8 a 12 mmHg, mediante la administración de fluidos (cristaloides y/o coloides)⁽⁵⁾. Una reducción de la PVC > 2 mmHg durante una respiración espontánea, puede ayudar a identificar pacientes que responderán a un mayor aporte de volumen⁽²⁵⁾. En pacientes sometidos a ventilación mecánica se sugiere llegar a un nivel de PVC de 12 a 14 mmHg. Una variación de la presión de pulso > 10% en el trazo de presión arterial, puede ayudar a identificar los pacientes en ventilación mecánica que incrementarán su índice cardíaco (IC) con la administración de fluidos⁽²⁶⁾. En este punto, nos parece importante recalcar que la respuesta a volumen no es sinónimo de necesidad de fluidos. Por tanto, la administración de volumen debe ser evaluada caso a caso, así como en las diferentes etapas de la reanimación.

En términos prácticos, para evaluar la perfusión tisular se deben considerar dos criterios: el LA y la SvcO₂ o SvmO₂. Por ello, después de conseguido el primer objetivo (meta hidráulica), esto es PAM 65 a 75 mmHg y PVC 8 a 12 mmHg, se esperan 4 horas antes de evaluar los criterios de perfusión (meta metabólica). En los pacientes en que a pesar de haber alcanzado una adecuada oxigenación, PVC 8 a 12 mmHg y hematocrito de al menos 30%, no se ha logrado corregir ambos criterios (LA y SvcO₂), se inicia una prueba con dobutamina, con la finalidad de incrementar el inotropismo y de esta manera la entrega de oxígeno. La dobutamina se inicia a una dosis de 2 µg/kg/min y se titula hasta 10 µg/kg/min en 6 horas, buscando la normalización de los criterios de perfusión.

Cuando no es posible alcanzar las metas de perfusión en el plazo señalado, se sugiere instalar un CAP y optimizar la volemicación mediante una curva de Starling, asegurando un IC > 2,5 L/min/m². Luego de estos ajustes, se reevaluarán los criterios de perfusión. El débito urinario es un parámetro importante, pero que puede ser errático y difícil de evaluar en algunas circunstancias. En condiciones ideales se considera adecuado un débito urinario ≥ 0,5 ml/kg/h. Un paciente se encuentra bien reanimado cuando se logra una PAM entre 65 y 75 mmHg, y se han normalizado sus parámetros de perfusión: LA < 4 mmol/L y SvcO₂ ≥ 70% o SvmO₂ ≥ 65%.

SHOCK SÉPTICO MODERADO

En aquellos pacientes con alteraciones de la perfusión tisular que rápidamente alcanzan una dosis de NA > 0,2 µg/kg/min, y la requieren por más de 1 hora, a pesar de una adecuada volemicación, se sugiere su sedación e intubación, y conexión a ventilación mecánica invasiva (si no había sido necesario antes por causa respiratoria). Se recomienda además la evaluación clínica periódica del nivel de sedación y analgesia mediante escalas objetivas (SAS, RAAS), y el desarrollo e implementación de protocolos para su manejo^(5,27). Se debe asegurar la aplicación de una VM protectora, mediante la programación de un volumen corriente bajo (6-8 ml/kg de peso predicho) que nos permita mantener una presión meseta ≤ 30 cmH₂O y titular la PEEP a un nivel que evite el colapso alveolar^(5,28-30). Es importante enfatizar que los enfermos con inestabilidad hemodinámica tienen contraindicación formal de ventilación no invasiva (BIPAP). Adicionalmente, cabe señalar que la protocolización del proceso de destete de la VM, ha demostrado impactar positivamente el desenlace de los pacientes críticos⁽⁵⁾.

Una vez que el paciente se encuentre en VM, se recomienda la instalación de un CAP. Si la presión

de oclusión en la arteria pulmonar (POAP) inicial es > 18 mmHg, se sugiere realizar un ecocardiograma para detectar problemas específicos como hipokinesia, disfunciones valvulares, etc., que influyan en la interpretación de los resultados o que puedan ser corregidas. Una forma prudente de evaluar la respuesta al aporte de volumen en esta situación, mientras se realiza un ecocardiograma o cuando no se disponga del mismo, consiste en la maniobra de elevación de las extremidades inferiores a 45° ⁽³¹⁾.

Por otra parte, cuando la POAP inicial es < 18 mmHg, se recomienda efectuar una carga de volumen reglada mediante bolos de 500 ml de cristaloides o 250 ml de coloide, administrados cada 15-30 minutos hasta que el IC no suba más de 10% entre mediciones (curva de Starling).

Si después de efectuada la curva de Starling, la PAM sigue < 65 mmHg, se seguirá incrementando la dosis de NA. Una vez normalizada la PAM (65-75 mmHg), se recomienda esperar 4 horas antes de volver a evaluar LA y $SvmO_2$. En caso de que los trastornos de la perfusión persistan, se sugiere iniciar dobutamina a $2 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ y titular hasta $10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ en 6 horas buscando la normalización de los criterios de perfusión. En algunos casos seleccionados puede ser necesario el empleo de milrinona, como droga inicial o ante el fracaso de dobutamina. La milrinona se inicia a $0,2 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ y se incrementa la dosis hasta $0,7 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ en 6 horas según los criterios de perfusión.

Si los criterios de perfusión no se recuperan en ese plazo, se recomienda realizar un ecocardiograma, con nuevos ajustes de terapia de acuerdo a los resultados obtenidos. Adicionalmente, se sugiere fuertemente el monitoreo de la presión intraabdominal (PIA), ya que más de la mitad de los enfermos en shock séptico pueden desarrollar hipertensión intraabdominal, afectando la

interpretación de los parámetros hemodinámicos y los resultados esperados de la reanimación⁽³²⁾. Por otra parte, nos parece importante enfatizar que la dopamina carece de efecto nefroprotector, por ende se desaconseja formalmente su empleo con esta finalidad^(5,33,34).

REANIMACIÓN AVANZADA EN SHOCK SÉPTICO SEVERO

Los pacientes que desarrollan un SS severo ($NA \geq 0,3 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) tienen alto riesgo de fallecer como consecuencia del mismo, es por ello que resulta trascendental que estos enfermos sean analizados detalladamente por un equipo multidisciplinario de especialistas (intensivista, infectólogo, nefrólogo, cirujano, radiólogo intervencional), con la finalidad de optimizar al máximo su manejo global. Nos parece importante recalcar que en este subgrupo de enfermos, pequeños ajustes en el enfrentamiento integral tienen la potencialidad de generar grandes beneficios.

Para llevar a cabo un enfrentamiento más fisiopatológico, se recomienda clasificar al SS severo en: vasopléjico o hiperdinámico ($IC \geq 3,0 \text{ L}/\text{min}/\text{m}^2$) y con depresión miocárdica predominante o hipodinámico ($IC < 3,0 \text{ L}/\text{min}/\text{m}^2$). En caso de estar frente a un SS hiperdinámico se recomienda continuar incrementando la dosis de NA hasta alcanzar el objetivo de PAM y a continuación, evaluar los parámetros de perfusión tisular.

Por otra parte, en los casos de SS hipodinámico se sugiere un ensayo terapéutico con adrenalina por un lapso de 6 horas. La adición de adrenalina tiene como objetivo alcanzar un $IC \geq 3,0 \text{ L}/\text{min}/\text{m}^2$. La adrenalina se titula desde 0,1 hasta $0,5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$.

Recientemente, el estudio CATS⁽³⁵⁾ no encontró diferencias en términos de eficacia o seguridad entre la administración de adrenalina *versus* la combinación nordrenalina/dobutamina en pacientes

con SS. Sin embargo, es importante considerar que este estudio no tuvo el poder estadístico suficiente como para establecer en forma categórica la seguridad de la administración de adrenalina como vasoactivo de primera línea en pacientes con SS. Es por ello que en nuestro grupo la empleamos con un criterio más bien restrictivo (pero no tardío), en los pacientes más graves con depresión miocárdica y controlando en forma constante la evolución de los parámetros de perfusión. La infusión de adrenalina, en algunos casos, puede ocasionar un deterioro de la perfusión sistémica a pesar de un mejoramiento en los objetivos hemodinámicos⁽⁵⁾. Si se detecta esta situación (evidenciada por alteración de los marcadores de perfusión tisular), se deberá disminuir progresivamente la dosis con ajustes adicionales de NA.

Corticoides

El interés por el empleo de corticoides en pacientes con shock séptico se remonta a los años 70. Inicialmente el planteamiento consistía en administrar altas dosis de corticoides, en uno o dos pulsos, con la finalidad de bloquear la intensa respuesta inflamatoria y reducir la mortalidad de esta condición. En 1976, Shumer reportó una reducción de la mortalidad con la administración de 3 mg/kg de dexametasona o 30 mg/kg de metilprednisolona en pacientes con SS⁽³⁶⁾. Sin embargo, sus resultados nunca fueron reproducidos y los corticoides cayeron en el descrédito^(37,38). A finales de la década de los 90 resurge el entusiasmo por el empleo de corticoides en SS, pero con una fundamentación diferente^(39,40). Se documentó que una proporción importante de pacientes en SS desarrollaban un estado de insuficiencia suprarrenal relativa, es decir, que aún con niveles adecuados de cortisol circulantes, éstos eran insuficientes para la condición de estrés a la que se encontraban sometidos⁽⁴¹⁾. Se han planteado varias definiciones para su diagnóstico, en base a cortisol basal o al incremento del cortisol plasmático postestimu-

lación con ACTH e incluso mediante el empleo de cortisol libre, pero ninguna ha mostrado ser completamente confiable. Quizás la definición más difundida y utilizada ha sido la propuesta por Annane y colaboradores. Ellos consideraron que si los enfermos no incrementaban su cortisol plasmático más de 9 µg/dL (delta cortisol), al cabo de 1 hora de la administración de 250 µg de ACTH, eran no respondedores a la prueba de estimulación, y por tanto, portadores de una insuficiencia suprarrenal relativa⁽⁴²⁾. En 2002, Annane y colaboradores⁽⁴³⁾ reportaron una menor mortalidad y menos días de vasoactivos, en una población de enfermos con SS severo, que recibieron corticoides precozmente (50 mg de hidrocortisona cada 6 horas por 7 días, sin reducción progresiva de la dosis). Este beneficio se evidenció tanto en los enfermos no respondedores a estimulación con ACTH como en el grupo total, sin encontrarse diferencia significativa en la incidencia de efectos adversos entre los dos grupos (corticoides *vs.* placebo). Keh y colaboradores⁽⁴⁴⁾, encontraron que la suspensión brusca de la administración de corticoides, sin reducción gradual de la dosis, se asoció a un efecto de rebote hemodinámico e inmunológico. Recientemente el estudio CORTICUS⁽⁴⁵⁾, evaluó el impacto de la administración de hidrocortisona en pacientes con SS (50 mg de hidrocortisona cada 6 horas por 11 días, con reducción progresiva de la dosis). El estudio mostró un menor tiempo de shock en el grupo de enfermos que recibió corticoides, pero no pudo establecer una disminución en la mortalidad. Los resultados fueron similares tanto para los pacientes respondedores como para los no respondedores a la prueba de estimulación con ACTH. No se evidenció mayor polineuropatía del paciente crítico en el grupo que recibió corticoides, pero sí existió un mayor número de sobreinfecciones. Ambos estudios^(43,45) guardan entre sí diferencias significativas (tiempo de shock antes del reclutamiento, gravedad de los pacientes, tiempo de tratamiento) y el poder estadístico del CORTICUS resultó muy bajo para

poder establecer con seguridad la carencia de beneficio del empleo de corticoides en SS.

Un artículo de consenso recientemente publicado⁽⁴⁶⁾, sugiere el uso de hidrocortisona en pacientes adultos con SS que expresen una pobre respuesta a la administración de fluidos y drogas vasoactivas. Actualmente se recomienda no emplear el término insuficiencia suprarrenal relativa, en su lugar se ha propuesto usar la denominación insuficiencia corticoesteroides relacionada a enfermedades críticas (CIRCI, por sus siglas en inglés). Además, se desaconseja la utilización de la prueba de estimulación con ACTH para identificar pacientes con SS que podrían beneficiarse del uso de corticoides⁽⁴⁶⁾.

A la espera de un estudio de mayor envergadura que logre establecer, con un adecuado poder discriminatorio, la utilidad o futilidad del empleo de corticoides en pacientes con SS, sugerimos el uso de hidrocortisona en pacientes con SS severo ($NA > 0,3 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ por > 1 hora) e hipoperfusión sistémica ($L\acute{a}ctico > 2 \text{ mmol}/\text{L}$ y/o $\text{SvcO}_2 < 70\%$ [$\text{SvmO}_2 < 65\%$]) dentro de las primeras 12 horas de iniciado el SS. Es nuestra política mantener la administración de hidrocortisona por 7 días, independiente de los requerimientos de noradrenalina, con el siguiente esquema:

- 50 mg cada 6 horas por 3 días, luego
- 50 mg cada 8 horas por 2 días, y finalmente
- 50 mg cada 12 horas por 2 días y suspensión.

Proteína C recombinante humana

La respuesta inflamatoria que acompaña a la sepsis severa produce liberación de diversas citoquinas (TNF, IL1, IL6) las que son capaces de activar la cascada de la coagulación e inhibir la fibrinólisis, fomentando un estado procoagulante. Adicionalmente, la trombina, que ejerce un rol procoagulante, puede también amplificar la respuesta pro-

inflamatoria, perpetuándose el ciclo vicioso que lleva finalmente a alteraciones de la microcirculación, MODS y muerte. La sepsis severa promueve un déficit de proteína C (uno de los tres sistemas anticoagulantes endógenos) y perturba además su activación (la forma biológicamente activa). La administración exógena de proteína C activada podría compensar esta alteración por su acción antitrombótica, antiinflamatoria y profibrinolítica. En el año 2001, el estudio PROWESS⁽⁴⁷⁾ generó una gran conmoción entre la comunidad médica internacional, al demostrar que la administración de proteína C activada recombinante humana (PCA) a pacientes críticos con sepsis severa, podía reducir la mortalidad a 28 días (24,7% PCA *vs.* 30,8% placebo, $p = 0,005$). Constituía la primera intervención farmacológica capaz de mejorar el desenlace en este grupo de enfermos y el potencial resultaba prometedor. Sin embargo, un análisis más detallado del estudio encontró que los pacientes menos graves no eran beneficiados por la droga e incluso podían ser dañados. Con estas consideraciones, la FDA aprobó la administración de PCA para los pacientes más graves con sepsis severa (APACHE ≥ 25), es decir, aquéllos con alto riesgo de morir. Posteriormente, varios autores han planteado serios cuestionamientos en torno a la validez interna del estudio PROWESS⁽⁴⁸⁾. Adicionalmente, la FDA solicitó un segundo estudio que evaluara la seguridad y efectividad de la droga en pacientes menos graves. Con esta finalidad se llevó a cabo el estudio ADDRESS⁽⁴⁹⁾ en pacientes con sepsis severa y APACHE II < 25 y bajo riesgo de morir. El estudio debió ser interrumpido anticipadamente por futilidad. El análisis de subgrupos del ADDRESS puso en evidencia algunos datos preocupantes. Los pacientes con una sola disfunción de órganos y los que habían sido sometidos a cirugía reciente (cirugía 30 días antes del enrolamiento), mostraban un incremento de la mortalidad al ser tratados con PCA (20,7% *vs.* 14,1%, $p = 0,03$). Adicionalmente, el subgrupo de enfermos con APACHE II ≥ 25 que fue incluido en el ADDRESS, no mostró beneficio en

términos de mortalidad (29,5% PCA *vs.* 24,7% placebo, $p = ns$), resultado inconsistente con lo reportado previamente por el PROWESS. Por otra parte, estudios de seguimiento sobre el empleo de PCA en la práctica clínica han mostrado una mayor incidencia de complicaciones hemorrágicas que las reportadas originalmente^(50,51). Debido a lo anteriormente expuesto, el empleo de PCA en pacientes con SS sigue siendo controversial. Al momento se encuentran en marcha dos estudios fase III, que buscan establecer la verdadera eficacia y seguridad de PCA en pacientes con SS. A la espera de estos resultados, sugerimos un empleo más bien restrictivo de PCA, limitado a pacientes con criterios de SS severo de evolución fulminante en los que se sospeche una variedad tóxica como meningococemia fulminante, neumonía neumocócica bacterémica grave, shock tóxico estreptocócico o por cepas de *E. coli* muy toxigénicas, etc., quienes habitualmente tienen una evolución catastrófica. En aquellos casos que no presenten contraindicaciones, la PCA será administrada en una dosis de 24 µg/kg/h dentro de las primeras 6 horas de ingreso a la UCI y se mantendrá por 96 horas. Es nuestra política controlar hematocrito, tiempo de protrombina, tiempo parcial de tromboplastina y recuento de plaquetas cada 8 horas durante el período de infusión.

TERAPIAS DE RESCATE EN SHOCK SÉPTICO SEVERO

Vasopresina y terlipresina

Una proporción no despreciable de enfermos con SS severo pueden experimentar una insuficiencia relativa de vasopresina⁽⁵⁾. Esta condición puede perpetuar la inestabilidad cardiovascular de los pacientes, con el consiguiente empleo de altas dosis de vasopresores. En algunos pacientes seleccionados con SS hiperdinámico, y sin contraindicaciones para la administración de vasopresina (como cardiopatía coronaria, alteraciones graves del ritmo

cardiaco, isquemia intestinal, embarazo), se puede realizar un ensayo terapéutico con este agente. La administración de vasopresina en una dosis fija de 0,02 U/min, pretende suplementar el déficit relativo de la hormona con la finalidad de recuperar la PAM y disminuir las dosis de NA⁽⁵²⁾. Se debe evaluar el impacto de la infusión de vasopresina a las 6 horas de iniciada. Su uso se considerará exitoso si permite reducir la dosis de NA > 30%, en este caso se continúa la infusión de vasopresina por 24 horas. Una vez completadas 24 horas de infusión, se suspende la administración de vasopresina por 1 hora para evaluar la respuesta. Si la PAM se mantiene estable entre 65 y 75 mmHg, la suspensión puede ser definitiva. De recurrir la hipotensión, se decidirá caso a caso el reinicio de la misma. Por otra parte, si durante las primeras 6 horas de infusión no se aprecia una caída de la dosis de NA, lo recomendable es suspender la droga.

Recientemente, el estudio VASST⁽⁵³⁾ no logró establecer una reducción en la mortalidad con el empleo de vasopresina, a pesar de ocasionar una reducción significativa en las dosis de vasopresores. El empleo de vasopresina no representa un estándar de manejo del SS, por lo que sólo debería ser empleada en centros con experiencia en su uso o en el marco de un protocolo de investigación.

Terlipresina es un análogo sintético de la vasopresina, que tiene una vida media más prolongada 4-6 horas. Existe menos experiencia con el uso de terlipresina en shock séptico, aunque existen algunos pequeños reportes alentadores⁽⁵⁴⁻⁵⁷⁾. Se administra en una dosis de 0,5 a 1 mg por vía endovenosa en bolo cada 4 a 6 horas, según necesidad. A diferencia de lo que ocurre con la infusión de bajas dosis de vasopresina, la administración en bolos de terlipresina puede ocasionar una caída significativa en el IC^(58,59). El empleo de terlipresina en pacientes con SS debe estar restringido a protocolos de investigación, hasta que se disponga de mayor información clínica que avale su seguridad.

HEMOFILTRACIÓN DE ALTO VOLUMEN

Estudios experimentales han sugerido que la hemofiltración elimina un amplio espectro de sustancias, incluyendo citoquinas pro y antiinflamatorias; sin embargo, la hemofiltración estándar (1-2L/h) no ha logrado demostrar una adecuada remoción de estos mediadores ni mejorar la sobrevida. Por otra parte, varios investigadores mediante estudios experimentales y clínicos, han documentado una reducción en los requerimientos de vasopresores y una tendencia a menor mortalidad con la aplicación de hemofiltración de alto volumen (HFAV) continua o intermitente⁽⁶⁰⁾. La HFAV, definida por una dosis de ultrafiltración ≥ 50 ml/kg/h, ha surgido como una herramienta adicional en la estabilización hemodinámica de pacientes con SS severo. En los últimos años varios grupos hemos comunicado resultados alentadores con el empleo de HFAV⁽⁶⁰⁻⁶²⁾.

Actualmente, no existe evidencia suficiente para considerar a la HFAV como una terapia estándar; sin embargo, puede servir como un puente o medida de rescate (precoz y no tardía) para revertir el estado de shock cuando todas las otras medidas (bien implementadas) han fracasado. Actualmente se encuentra en marcha un RCT (IVOIRE *study*), que esta evaluando el impacto de la HFAV sobre la mortalidad en pacientes con SS.

Se sugiere iniciar HFAV en pacientes con disfunción renal, dependientes de altas dosis de NA a pesar de una adecuada reanimación con fluidos, en aquellos centros que tengan implementada la técnica. Sin embargo, antes de iniciar la HFAV se debe alcanzar como mínimo una PAM > 60 mmHg y realizar una reevaluación de la potencial reversibilidad del caso.

Es nuestra política aplicar un pulso de HFAV isovolémica de 100 ml/kg/h durante 6 horas y evaluar al término de este período, cuatro objetivos hidráulicos y de perfusión:

1. PAM: 65 - 75 mmHg.
2. Vasopresor: reducción de NA $> 30\%$.
3. Lactato arterial: reducción $\geq 10\%$.
4. Saturación venosa mixta: $\geq 65\%$.

Los pacientes que alcanzan los 4 objetivos establecidos al término de las 6 horas, son catalogados como respondedores a la HFAV. A continuación se reduce la hemofiltración a 35 ml/kg/h y se completan 24 horas de terapia. Si luego de la reducción de la dosis de ultrafiltración, el paciente experimenta un fenómeno de rebote hemodinámico, con incremento de la dosis de NA sobre $0,3 \mu\text{g/kg/min}$ y deterioro de la perfusión tisular, se aplica un nuevo pulso de HFAV. Por el contrario, los pacientes que a las 6 horas de terapia no alcanzan los objetivos establecidos, son catalogados como no respondedor a la HFAV, y en adelante, la necesidad de soporte renal extracorpóreo es guiada por criterios nefrológicos.

CONCLUSIONES

La sepsis severa y el shock séptico son entidades catastróficas asociadas a una elevada morbimortalidad. Su diagnóstico precoz y tratamiento agresivo en forma protocolizada pueden mejorar el resultado. Durante la fase inicial de la reanimación se pueden emplear cristaloides y/o coloides para expandir el espacio intravascular buscando una PVC 8 a 12 mmHg. En caso de hipotensión refractaria a la administración de fluidos, se recomienda el inicio de noradrenalina en dosis ascendentes hasta obtener una PAM 65 a 75 mmHg. El objetivo inicial es alcanzar una meta hidráulica (PAM 65 a 75 mmHg y PVC 8 a 12 mmHg); sin embargo, el objetivo final y el verdaderamente relevante,

consiste en la normalización de los parámetros de perfusión tisular: LA < 4 mmol/L y SvcO₂ ≥ 70% (meta metabólica). La implementación del bundle de reanimación durante las primeras 6 horas de diagnosticada la sepsis severa incrementa las posibilidades de supervivencia. Bajas dosis de dopamina no tienen efecto nefroprotector, por lo que

su empleo con esta finalidad es inapropiado. La administración de hidrocortisona y PCA en pacientes seleccionados puede tener un efecto benéfico sobre el resultado. Vasopresina, terlipresina y HFAV, son medidas de rescate para los pacientes más graves.

REFERENCIAS

1. Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med* 2003;348:138-50.
2. Annane D, Bellissant E, Cavaillon JM. Septic shock. *Lancet* 2005;365:63-78.
3. Russell JA. Management of sepsis. *N Engl J Med* 2006;355:1699-713.
4. Dougnac A, Mercado M, Cornejo R, Cariaga M, Hernández G, Andresen M et al. Prevalencia de sepsis grave en las Unidades de Cuidado Intensivo. Primer estudio nacional multicéntrico. *Rev Méd Chil* 2007;135:620-30.
5. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 2008;36:296-327.
6. Holcomb BW, Wheeler AP, Ely EW. New ways to reduce unnecessary variation and improve outcomes in the intensive care unit. *Curr Opin Crit Care* 2001;7:304-11.
7. Morris AH. Treatment algorithms and protocolized care. *Curr Opin Crit Care* 2003;9:236-40.
8. Hollenberg SM, Ahrens TS, Annane D, Astiz ME, Chalfin DB, Dasta JF et al. Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients: 2004 update. *Crit Care Med* 2004;32:1928-48.
9. Vincent JL, Abraham E. The last 100 years of sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:256-63.
10. Otero RM, Nguyen HB, Huang DT, Gaieski DF, Goyal M, Gunnerson KJ et al. Early goal-directed therapy in severe sepsis and septic shock revisited: concepts, controversies, and contemporary findings. *Chest* 2006;130:1579-95.
11. Members of the American Collage of Chest Physicians/Society of Crit Care Med Consensus Conference Committee. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992;20:864-74.
12. Levy M, Fink M, Marshall J, Abraham E, Angus D, Cook D et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med* 2003;29:530-8.
13. Hernández G, Bruhn A, Romero C, Larrondo FJ, De la Fuente R, Castillo L. Management of septic shock with a norepinephrine-based hemodynamic algorithm. *Resuscitation* 2005;66:63-9.
14. Romero C. El catéter de arteria pulmonar 30 años después... *Rev Chil Méd Intensiva* 2003;18:246-7.
15. 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;32:1637-42.
16. Rivers EP, Nguyen HB, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B et al. Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001;345:1368-77.
 17. Ince C. The microcirculation is the motor of sepsis. *Crit Care* 2005;9 (Suppl 4):S13-S19.
 18. 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;32:1825-31.
 19. Trzeciak S, Dellinger RP, Parrillo JE, Guglielmi M, Bajaj J, Abate NL et al. Early microcirculatory perfusion derangements in patients with severe sepsis and septic shock: relationship to hemodynamics, oxygen transport, and survival. *Ann Emerg Med* 2007;49:88-98.
 20. Tang B, Eslick G, Craig J, McLean A. Accuracy of procalcitonin for sepsis diagnosis in critically ill patients: systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2007;7:210-7.
 21. Jensen J, Heslet L, Jensen T, Espersen K, Steffensen P, Tvede M. Procalcitonin increase in early identification of critically ill patients at high risk of mortality. *Crit Care Med* 2006;34:2596-602.
 22. Gao F, Melody T, Daniels DF, Giles S, Fox S. 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.
 23. 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;35:1105-12.
 24. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S et al. Duration hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 2006;34:1589-96.
 25. Magder S, Georgiadis G, Cheong T. Respiratory variations in right atrial pressure predict the response to fluid challenge. *J Crit Care* 1992;7:76-85.
 26. Michard F, Boussat S, Chemla D, Anguel N, Mercat A, Lecarpentier Y et al. Relation between respiratory changes in arterial pulse pressure and fluid responsiveness in septic patients with acute circulatory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:134-8.
 27. Romero C, Bruhn A, De la Fuente R. Sedación y analgesia en sepsis. *Rev Chil Méd Intensiva* 2006;21:236-46.
 28. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000;342:1301-8.
 29. Tomicic V, Andresen M, Romero C, Mercado M. Impacto hemodinámico de la presión positiva de fin de espiración (PEEP) durante la falla respiratoria grave: visión actual. *Rev Méd Chile* 2002;130:1419-30.
 30. Romero C, Cornejo R, Gálvez R, Llanos O, Tobar E, Berasaín M et al. Extended prone position ventilation in severe acute respiratory distress syndrome: a pilot feasibility study. *J Crit Care* 2008 (in press).
 31. Monnet X, Rienzo M, Osman D, Anguel N, Richard C, Pinsky MR et al. Passive leg raising predicts fluid responsiveness in the critically ill. *Crit Care Med* 2006;34:1402-7.

32. Regueira T, Hasbun P, Rebolledo R, Galindo J, Aguirre M, Romero C et al. Intraabdominal hypertension in patients with septic shock. *Am Surg* 2007;73:865-70.
33. Bellomo R, Chapman M, Finfer S, Hickling K, Myburgh J. Low-dose dopamine in patients with early renal dysfunction: A placebo-controlled randomised trial. Australian and New Zealand Intensive Care Society (ANZICS) Clinical Trials Group. *Lancet* 2000;356:2139-43.
34. Kellum J, Decker J. Use of dopamine in acute renal failure: A meta-analysis. *Crit Care Med* 2001;29:1526-31.
35. Anne 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;370:676-84.
36. Shumer W. Steroids in the treatment of clinical septic shock. *Ann Surg* 1976;184:333-9.
37. Lefering R, Neugebauer E. Steroid controversy in sepsis and septic shock: A metaanalysis. *Crit Care Med* 1995;23:1294-1303.
38. Cronin L, Cook D, Carlet J, Heyland DK, King D, Lansang MA et al. Corticosteroid treatment for sepsis: A critical appraisal and meta-analysis of the literature. *Crit Care Med* 1995;23:1430-9.
39. Bollaert P, Charpentier C, Levy B, Debouverie M, Audibert G, Larcan A. Reversal of late septic shock with supraphysiologic doses of hydrocortisone. *Crit Care Med* 1998;26:645-50.
40. Briegel J, Forst H, Haller M, Schelling G, Kilger E, Kuprat G et al. Stress doses of hydrocortisone reverse hyperdynamic septic shock: A prospective, randomized, double-blind, single-center study. *Crit Care Med* 1999;27:723-32.
41. Marik P, Zaloga G. Adrenal Insufficiency during septic shock. *Crit Care Med* 2003;31:141-5.
42. Annane D, Sebille V, Troche G, Raphaël JC, Gajdos P, Bellissant E. A 3-level prognostic classification in septic shock based on cortisol levels and cortisol response to corticotropin. *JAMA* 2000;283:1038-45.
43. Annane D, Sebille 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;288:862-71.
44. Keh D, Boehnke T, Weber-Carstens S, Schulz C, Ahlers O, Bercker S et al. Immunologic and hemodynamic effects of "low-dose" hydrocortisone in septic shock: a double-blind, randomized, placebo-controlled, crossover study. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:512-20.
45. Sprung C, Annane D, Keh D, Moreno R, Singer M, Freivogel K et al. Hydrocortisone therapy for patient with septic shock. *N Engl J Med* 2008;358:111-24.
46. Marik P, Pastores S, Annane D, Meduri GU, Sprung CL, Arlt W et al. Recommendations for the diagnosis and management of corticosteroid insufficiency in critically ill adult patients: Consensus statements from an international task force by the American College of critical Care Medicine. *Crit Care Med* 2008;36:1937-49.
47. Bernard G, Vincent JL, Laterre PF, La Rosa SP, Dhainaut JF, Lopez-Rodriguez A et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001;344:699-709.
48. Eichacker P, Natanson C, Danner R. Surviving sepsis – Practice guidelines, marketing campaigns and Eli Lilly. *N Engl J Med* 2006;355:1640-2.

49. Abraham E, Laterre PF, Garg R, Levy H, Talwar D, Trzaskoma BL et al. Drotrecogin alfa (activated) for adults with severe sepsis and low risk of death. *N Engl J Med* 2005;353:1332-41.
50. Kanji S, Perreault M, Chant C, Williamson D, Burry L. Evaluating the use of drotrecogin alfa activated in adult severe sepsis: a Canadian multicenter observational study. *Intensive Care Med* 2007;33:517-23.
51. Bertolini G, Rossi C, Anghileri A, Livigni S, Addis A, Poole D. Use of drotrecogin alfa (activated) in Italian intensive care units: The results of a nationwide survey. *Intensive Care Med* 2007;33:426-34.
52. Romero C, Cornejo R, Mercado M, Castro R, Orrego N, Otero J et al. Vasopresina en shock séptico severo hiperdinámico. *Rev Chil Méd Intensiva* 2004;19:147-8.
53. Russell JA, Walley KR, Singer J, Gordon A, Hébert PC, Cooper J et al. Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. *N Engl J Med* 2008;358:877-87.
54. O'Brien A, Clapp L, Singer M. Terlipressin for norepinephrine-resistant septic shock. *Lancet* 2002;359:1209-10.
55. Morelli A, Rocco M, Conti G, Orecchioni A, De Gaetano A, Cortese G et al. Effects of terlipressin on systemic and regional haemodynamics in catecholamine-treated hyperkinetic septic shock. *Intensive Care Med* 2004;30:597-604.
56. Leone M, Albanese J, Delmas A, Chaabane W, Garnier F, Martin C. Terlipressin in catecholamine-resistant septic shock patients. *Shock* 2004;22:314-19.
57. Albanese J, Leone M, Delmas A, Martin C. Terlipressin or norepinephrine in hyperdynamic septic shock: a prospective randomized study. *Crit Care Med* 2005;33:1897-1902.
58. Romero C, Figueroa G, Cabrera S, Gómez P, Fantuzzi A, Estuardo N et al. Terlipresina en shock séptico severo hiperdinámico. *Rev Chil Méd Intensiva* 2005;20:156.
59. Lange M, Ertmer C, Westphal M. Vasopressin vs. terlipressin in the treatment of cardiovascular failure in sepsis. *Intensive Care Med* 2008;34:821-32.
60. Ronco C, Bellomo R, Brendolan A. High volume hemofiltration in critically ill patients: why, when and how? *Contrib Nephrol* 2004;144:362-75.
61. Romero C, Downey P, Espinoza M, Luengo C, Mercado M, Dougnac A et al. Hemofiltración de alto volumen en el manejo hemodinámico del shock séptico severo: un reporte preliminar. *Rev Chil Méd Intensiva* 2006;21:14-8.
62. Cornejo R, Downey P, Castro R, Romero C, Regueira T, Vega J et al. High-volume hemofiltration as salvage therapy in severe hyperdynamic septic shock. *Intensive Care Med* 2006;32:713-22.

CORRESPONDENCIA



Dr. Carlos Romero Patiño
 Unidad Pacientes Críticos
 Hospital Clínico Universidad de Chile
 Santos Dumont 999, Independencia, Santiago
 Fono: 978 8264
 Email: caromero@redclinicauchile.cl