



TÍTULO

REVISIÓN DE LA SEPSIS EN ADULTOS

AUTORA

Ana del Río Caballero

Tutor	Esta edición electrónica ha sido realizada en 2014 Enrique Salguero
Curso	<i>Curso de Experto Universitario en Medicina de Urgencias y Emergencias (2013)</i>
ISBN	978-84-7993-785-0
©	Ana del Río Caballero
©	De esta edición: Universidad Internacional de Andalucía
Fecha documento	2013



Reconocimiento-No comercial-Sin obras derivadas

Usted es libre de:

- Copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra.

Bajo las condiciones siguientes:

- **Reconocimiento.** Debe reconocer los créditos de la obra de la manera especificada por el autor o el licenciadore (pero no de una manera que sugiera que tiene su apoyo o apoyan el uso que hace de su obra).
- **No comercial.** No puede utilizar esta obra para fines comerciales.
- **Sin obras derivadas.** No se puede alterar, transformar o generar una obra derivada a partir de esta obra.

- *Al reutilizar o distribuir la obra, tiene que dejar bien claro los términos de la licencia de esta obra.*
- *Alguna de estas condiciones puede no aplicarse si se obtiene el permiso del titular de los derechos de autor.*
- *Nada en esta licencia menoscaba o restringe los derechos morales del autor.*

Revisión de la Sepsis en Adultos.

ÍNDICE:

- 1.- Epidemiología de la sepsis .Importancia del tema.
- 2.-Criterios clínicos
3. Tratamiento.
 - Medidas generales.
 - Oxigenoterapia.
 - Control del pH
 - Fluidos.
 - Antibióticos
 - Corticoides
- 4.-Conclusiones. y objetivos.
- 5:-Anexos
- 6.-Bibliografía.

1.-Epidemiología de la sepsis .Importancia del tema.

Una revisión de los estudios epidemiológicos de la sepsis, muestra una alta prevalencia, tanto entre los pacientes hospitalizados (un tercio) como entre los admitidos en UCIs (más del 50%). Más de la mitad de estos pacientes sépticos desarrollarán sepsis grave y una cuarta parte desarrollarán shock séptico; por lo tanto, el 10-15% de todos los pacientes admitidos en UCIs desarrollarán shock séptico. La sepsis grave presenta además, una elevada y marcada variabilidad en la mortalidad, oscilando las cifras entre el 20% a más del 50%. (1)

La mortalidad relacionada con esta patología es elevada, aumentando su porcentaje proporcionalmente al nivel de gravedad clínica. En el shock séptico, alcanza cifras superiores al 50%(2)

Estos pacientes son atendidos generalmente en las áreas de Medicina Intensiva y Crítica, pero la probabilidad de sobrevivir a esta agresión está relacionada con la enfermedad subyacente, la presentación en los extremos cronológicos de la vida (edad pediátrica y ancianos) y la precocidad tanto en el diagnóstico como en el inicio del tratamiento. (3,4,5)

Por esto, se trata de una entidad de especial interés en el ámbito comunitario, en las áreas de Urgencias y en la hospitalización, donde una actuación adecuada puede modificar sustancialmente el pronóstico(6,7,8,9,10,11,12,13,14,15)

2.-Criterios clínicos

Debemos distinguir entre los distintos conceptos siguientes:

Infeción: Fenómeno microbiano caracterizado por la respuesta inflamatoria inducida por la presencia de microorganismos, o por la invasión de los mismos a los tejidos estériles del organismo.

Bacteriemia: presencia de bacterias viables en la sangre.

Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SRIS): respuesta inflamatoria sistémica a variados estímulos clínicos graves. La respuesta se manifiesta con 2 o más signos de los siguientes:

- Temperatura $>38^{\circ}\text{C}$ (fiebre) o $<36^{\circ}\text{C}$ (hipotermia).
- Frecuencia >90 lpm (taquicardia).
- Hiperventilación: frecuencia respiratoria >20 rpm (taquipnea), o $\text{PaCO}_2 < 32$ (hipocapnia).
- Leucocitosis (>12000 leucocitos/ mm^3), o leucopenia ($<4000/\text{mm}^3$), o formas inmaduras (cayados) $>10\%$.

Sepsis: respuesta sistémica a la infección (SRIS + diagnóstico de infección).

Sepsis grave: sepsis asociada con disfunción orgánica, hipoperfusión, o hipotensión.

Presentará, entre otras, alguno de los siguientes signos:

- TAS <90 o TAM $<65\text{mmHg}$ o disminución $>40\text{mmHg}$ del basal

Revisión de la Sepsis en Adultos.

- Infiltrados pulmonares bilaterales con incremento de requerimiento de O₂ inspirado para mantener SaO₂ >90%.
- Infiltrados pulmonares bilaterales con PaO₂/FiO₂<300.
- Creatinina >2mgr/dl (176,8mmol/l) o diuresis<0,5ml/k/h. por>2h.
- Bilirrubina>2mgr/dl (34,2mmol/l)
- Recuento de plaquetas <100.000/mm³
- Coagulopatía INR>1,5, TTPa > 60sg
- Lactato>3mmol/l (27mg/dl)

Shock séptico: sepsis con hipotensión refractaria a fluidoterapia junto con signos de hipoperfusión o disfunción orgánica.o balance hídrico positivo (>20ml/Kg/24h), hiperglucemia (>120mg/dl).

Parámetros inflamatorios: leucocitosis (>12.000), leucopenia(<4000), desviación izquierda (>10% formas inmaduras), elevación de proteína C activada, elevación de procalcitonina.

Parámetros hemodinámicos: hipotensión arterial, desaturación venosa mixta de oxígeno, índice cardíaco elevado, parámetros de disfunción de órganos, hipoxemia arterial, oliguria aguda, aumento de creatinina sérica, prolongación de tiempos de coagulación (INR, TPT), trombopenia.

Síndrome de disfunción multiorgánica: presencia de funciones orgánicas alteradas en un paciente con una enfermedad aguda, necesitando mantener la homeostasis con una o varias intervenciones terapéuticas.

La sepsis ha demostrado ser un proceso dinámico, resultado de la interacción entre el hospedador y el agente infeccioso. Esto ha llevado a la creación del Sistema PIRO (P: predisposición, I: injuria, infección, R: respuesta, O: disfunción de órganos) que fue creada para predecir la muerte en pacientes con sepsis.

Sistema PIRO

Estratificación de pacientes según gravedad y potencial respuesta terapéutica

- Tipo de germen, sensibilidad a antimicrobianos.
- Extensión.

Respuesta corporal:

- SRIS.
- Shock Séptico.
- Respuesta de Fase Aguda.

Órganos con función alterada:

- Grado de disfunción /insuficiencia o fallo.
- Número de órganos con función alterada.

Revisión de la Sepsis en Adultos.

<i>Dominio</i>	Presente	Futuro	Razón
Predisposición	Enfermedades premórbidas con probabilidad reducida de supervivencia a corto plazo. Creencias culturales y religiosas, edad y sexo.	Polimorfismos genéticos en los componentes de la respuesta inflamatoria (por ejemplo, en los receptores TLRs, receptores del TNF, IL-1, CD14); ampliando el entendimiento de interacciones específicas entre los patógenos y las enfermedades del huésped.	En el presente los factores premórbidos tienen un impacto en la morbilidad y mortalidad potencial atribuible después de una injuria aguda; las consecuencias nocivas de la injuria depende de forma importante de la predisposición genética (futuro).
Infección	Cultivos y sensibilidad de los patógenos infectantes; detección de la enfermedad responsable para controlar el origen.	Ensayo de productos microbiológicos (LPS, manano, ADN bacteriano). Perfil de transcripción de genes (PCR).	Terapias específicas dirigidas contra el estimulante de la injuria requiere demostración y caracterización de la injuria.
Respuesta	SIRS, otros signos de sepsis, shock, proteína C reactiva.	Marcadores no específicos de actividad inflamatoria (procalcitonina o IL-6) o huésped inmunosuprimido. Antígeno humano leucocitario (HLA-DR). Detección de la terapia específica (Proteína C, TNF, PAF).	Tanto el riesgo de mortalidad como la respuesta potencial a la terapia varían con medidas inespecíficas de la severidad de la enfermedad (por ejemplo shock).
Disfunción orgánica	Disfunción orgánica como el número de órganos en insuficiencia o componentes del score (MOD, SOFA, LODS, PEMOD y PELOD)	Medidas dinámicas de la respuesta celular a la injuria-apoptosis, hipoxia citotóxica y estrés celular.	Respuesta a la terapia preventiva (por ejemplo, microorganismo específico o mediador temprano) no es posible si el daño ya está presente; se requieren terapias específicas para el proceso de injuria celular.

Tabla 2. Sistema PIRO para estratificar la sepsis

SOFA: evaluación de la insuficiencia orgánica relacionada con sepsis; LODS: sistema logístico de disfunción orgánica; PEMOD: disfunción orgánica múltiple pediátrica; PELOD: logística de disfunción orgánica pediátrica.

(16)(17)

3. Tratamiento.

Ante la sospecha de una sepsis, se realizará traslado a un Servicio de Cuidados Críticos y Urgencias en ambulancia asistencial medicalizada. Se activará el “código sepsis grave”. Será recomendable la comunicación previa entre el equipo de traslado y el centro hospitalario, avisando de la llegada para preparar la asistencia.

(17,18,19)(15)

-Medidas generales.

+: Toma de constantes:

- Tensión arterial.
- Frecuencia cardiaca
- Saturación de oxígeno
- Glucemia capilar

+Monitorización cardiaca

+Sondaje urinario, control horario de diuresis.

+Acceso venoso periférico: canalizar al menos 2 accesos. Plantear el acceso venoso ventral.

+Muestra de sangre para determinar:

- Hemograma con fórmula y recuento.
- Bioquímica que incluya glucosa, urea, creatinina, iones, bilirrubina y enzimas hepáticas, lactato y PCR/PCT.
- Estudio de coagulación.
- Gasometría arterial o venosa.

+Hemocultivos:

+Muestra de orina:

- Sedimento urinario.
- Cultivo de orina

+ ECG y radiografía de tórax.

Se valorarán otras pruebas en función del foco infeccioso sospechado y su manejo específico. Según la sospecha del foco infeccioso se tomarán otras muestras para cultivo y pruebas de resultado rápido.

- En el caso de infección del SNC: tinción de Gram en el LCR, detección de antígeno o técnicas moleculares (PCR), si estuvieran disponibles.
- Si se trata de infección del tracto respiratorio inferior, se obtendrá muestra de aspirado bronquial o de esputo.
- Se recomienda obtener muestra de orina para antigenuria de Legionella pneumophila y Streptococcus pneumoniae en población adulta.
- En infección de tejidos blandos la muestra se obtendrá en profundidad.

Revisión de la Sepsis en Adultos.

•En portadores de catéter central, se tomará hemocultivo del catéter y se cultivará la punta del catéter.

-Oxigenoterapia:

Será necesario mantener un valor de Hb ≥ 7 g/dl, o hematocrito $>$ al 30% en situaciones de bajo gasto, saturación central venosa de oxígeno $< 70\%$, o saturación venosa mixta $< 65\%$, para garantizar un óptimo transporte de oxígeno.

Otra medida de soporte es la oxigenación, cuyo objetivo será mantener una saturación $\geq 93\%$. Se valorará el uso de apoyo ventilatorio no invasivo o invasivo si existe saturación $< 90\%$ con una FiO₂ del 100%, frecuencia respiratoria > 30 rpm uso de musculatura accesoria o encefalopatía con bajo nivel de consciencia

-Control medio interno y pH:

A pesar de la tendencia a la acidosis metabólica por hipoperfusión tisular, solo se administrará bicarbonato si el pH $< 7,15$

-Fluidos.

El inicio de la fluidoterapia, conocido en sepsis como resucitación, tiene como objetivo conseguir unos valores:

- PAM ≥ 65 mmHg o >80 mm Hg si es hipertenso el paciente.
- PVC entre 8-12 mmHg
- Diuresis $\geq 0,5$ ml/h/kg
- Saturación venosa central (cava superior) $\geq 70\%$ ó saturación venosa mixta $\geq 65\%$ (5,6).

La resucitación se realizará inicialmente con la administración de fluidos. Tras haber canalizado un acceso de gran calibre o un acceso central, se recomienda iniciar cristaloides, en forma de cargas de 1000cc en 30 minutos, hasta que mejoremos la perfusión y las presiones de llenado.

Si a pesar de la administración de fluidos persiste una PAS < 90 mmHg o una PAM < 65 mmHg, con una PVC > 8 mmHg, se deben utilizar fármacos vasopresores.

No es necesario disponer de PVC a través de vía central para decidir indicar vasopresores, ya que la falta de respuesta inicial adecuada a fluidos con dosis al menos de 20ml/kg conllevará indicar vasopresores sobre todo en pacientes con coagulopatía al ingreso, ya que puede retrasar la indicación de vía central múltiple.

Tras la monitorización de la PVC se puede seguir optimizando el tratamiento con fluidos.

Revisión de la Sepsis en Adultos.

-Drogas vasoactivas:

El fármaco de primera elección es la noradrenalina.

En caso de que inicialmente presente una hipotensión, iniciar noradrenalina 50mg en 200ml de SG al 5%, iniciar la perfusión a 4ml/h, ir ajustando según PVC (3)

La dopamina es útil en pacientes con función sistólica comprometida, pero provoca más taquicardia y es más arritmogénica.

Solo se usa en pacientes con bajo riesgo de taquiarritmias o en pacientes que padezcan bradiarritmias.

No se recomienda el uso de la dopamina a dosis nefroprotectoras

Todos los pacientes que requieran drogas vasoactivas deben tener un acceso central tan pronto como sea posible.

Puede añadirse dobutamina a dosis de 20mg/kg/min si aparece fallo cardiaco

- Corticoides:

No deben usarse de forma sistemática si la resucitación con fluidos se está haciendo adecuadamente. (17)

-Antibióticos

La precocidad de inicio del tratamiento antibiótico es un factor esencial para la supervivencia de estas personas. Ello hace que se recomiende el inicio de la antibioterapia antes de su llegada al centro hospitalario (1).

Este tratamiento antibiótico lo instaurará el personal médico de Atención Primaria o el personal médico responsable del transporte a un centro hospitalario

Se debe administrar tratamiento antibiótico en la primera hora del reconocimiento del shock séptico y la sepsis grave. Ésta debe ser tras la extracción de la muestra para los hemocultivos:2 muestras de sangre percutáneas separadas, preferentemente de 2 accesos vasculares diferentes. Si no hay focalidad, se recogerá una muestra de orina para sedimento y cultivo. La extracción no supondrá nunca un retraso en el inicio de antibioterapia.

La obtención de muestras microbiológicas en los servicios de Urgencias es importante, ya que al realizarse antes del inicio del tratamiento antibiótico, permitirá identificar al agente infeccioso responsable del cuadro y su resistencia a antimicrobianos, datos precisos para su manejo durante la hospitalización. Se deben obtener siempre hemocultivos (positivos en >50% de sepsis) y si es posible, urocultivo (foco más frecuente en personas mayores de 65 años

Al no estar disponible el resultado del cultivo cuando se comienza el tratamiento, se inicia de forma empírica en función de las características del

Revisión de la Sepsis en Adultos.

paciente, los gérmenes más probables, el foco de sepsis y su adquisición fuera o dentro del hospital.

En el shock séptico sin foco evidente, los gérmenes implicados con más frecuencia son: enterobacterias, *S. aureus*, estreptococos A y D, y *S. pneumoniae*.

Como norma general, y salvo que exista una clara identificación del foco séptico, debe administrarse un antibiótico frente a gérmenes gramnegativos, como vancomicina o teicoplanina, y una pauta antibiótica frente a gérmenes grampositivos, como la asociación de una cefalosporina de 3º o 4º generación y un aminoglucósido, o la asociación de piperacilina-tazobactam o un carbapenem y tobramicina. (17)(24,25,26,27,28)

ORIGEN	ETIOLOGÍA	1ºELECCIÓN	2ºELECCIÓN	COMENTARIOS
Extrahospitalario, sin ATB previo	BGN aeróbicos <i>Pseudomonas</i> <i>N. meningitidis</i> <i>Streptococcus</i>	Piperazilina-tazobactam+/- amikacina+/- glicopéptido	Imipenem+/- amikacina+/- linezolid	Cobertura SAMR si >65, colonización previa o en residencia
Nosocomial o con tto ABT previo	Grupo anterior +patógenos MR(P. aeruginosa MR, k. <i>pneumoniae</i> , <i>acinetobacter</i> , <i>s. maltophilia</i> , <i>Burkholderia cepacia</i> . SAMR	Imipenem+/- amikacina+/- glicopéptido	Quinolonas+/- amikacina+/- linezolid	Considerar tto antifúngico con azoles, candinas o anfotericina B si: NTP, dehiscencia sutura, tto ATB ingreso previo prolongado, colonización por cándidas. I. Renal.
Catéteres venosos centrales Bacteriemia asociada a catéter(BAC)	<i>S. aureus</i> MS y MR. <i>S. epidermidis</i> y SNC BGN anaeróbicos <i>E. faecalis</i>	Vancomicina teicoplanina+cefalosporina de 3º generación,	Vancomicina teicoplanina+/- imipenem+/- amonoglucósido	Hemocultivos periféricos y del catéter. Cultivar la punta del catéter. Si sospecha candiemia: fluconazol si estable y no azoles previos. Inestable o azoles previos: caspofungina o anfotericina B.
Tracto	BGN	Piperacilina-Tazobactam	Imipenem	

Revisión de la Sepsis en Adultos.

genitourinario, riñón y próstata	aeróbicos. E. faecalis		levofloxacino	
Vía Biliar	E.coli k. pneumoniae, E. faecalis	Piperazilina-tazobactam	Imipenem levofloxacino	
Colon, hígado, pelvis	B. fragilis, coliformes anaeróbicos, BGN aeróbicos, E. faecalis	Ceftriaxona+metronidazol	Piperazilina-tazobactam imipenem	
Peil, tejidos blandos y músculos	Flora mizta aerobios- anaerobios, Streptococcus Grupo A. S. aureus. Clostridium	Piperazilina-tazobactam +/- glicopéptido	Imipenem +/- linezolid	Estreptococo o estafilococo puede producir SSS o toxina TSS- 1 Mionecrosis por clostridium CA-SAMR: pioderma o neumonía necrotizante en paciente con cuadro viral previo.

(29)

4.-Conclusiones

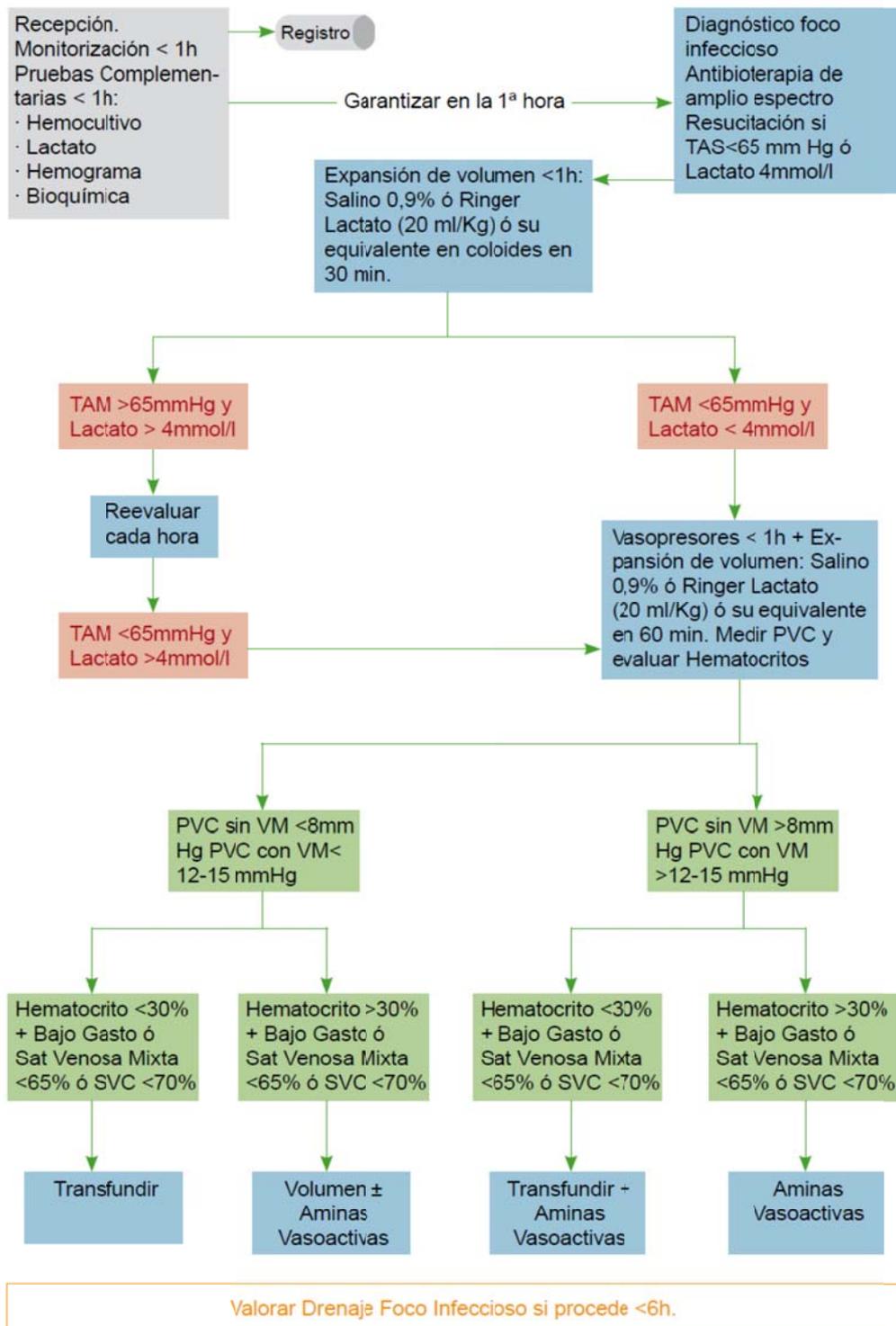
- ✓ La sepsis es una entidad prevalente en nuestro medio, con una elevada mortalidad.
 - ✓ Es una entidad tiempo- dependiente.
 - ✓ La resucitación precoz es primordial, ha de hacerse con cristaloides.
 - ✓ Inicio de ATB precoz desde la seguridad de diagnóstico.
 - ✓ La noradrenalina es la droga vasoactiva de referencia.
 - ✓ Los objetivos del tratamiento son:
 - PVC 8–12 mm Hg
 - PAM \geq 65 mm Hg
 - Diuresis \geq 0.5 mL/kg/hr
 - Saturación venosa mayor del 70%
- Normalización del lactato.
(30)

5.-Anexos.

PAI SEPSIS GRAVE.

RESUCITACIÓN ADULTOS.

TRATAMIENTO DE 1ª a 6ª HORA: Personal Médico y Personal de Enfermería



6.- Bibliografía:

- (1) De la Torre Prados, María Victoria et al. SEPSIS grave : proceso asistencial integrado / [Sevilla] : Consejería de Salud, 2010.
- (2) Brun-Buisson, C; Doyon, F; Dellamonica, P; Gouin, F; Lepoutre, A; Mercier, JC et al. *Incidence, Risk Factors, and Outcome of Severe Sepsis and Septic Shock in Adults A Multicenter Prospective Study in Intensive Care Units.* JAMA. 1995; 274(12):968-974.
- (3) Corinne Alberti, C; Brun-Buisson, CM; Sergey Goodman, A; Artigas, A; Sicignano, M; Rui Moreno, R. *Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study.* Intensive Care Medicine February 2002, 28,(2), 108-121
- (4) Brun-Buisson C, Meshaka P, Pinton P, Vallet B *EPISEPSIS: a reappraisal of the epidemiology and outcome of severe sepsis in French intensive care units.* Intensive Care Medicine 2004, 30(4):580-588
- (5) Eliézer Silva, P; Beltrami Sogayar, AC; Tatiana Mohovic, C. Silva, et al. *Brazilian Sepsis Epidemiological Study .* Critical Care 2004, : 251-260
- (6) Djillali Annane, P; Aegerter, MC ; Jars-Guincestre, B. *Current Epidemiology of Septic Shock. The CUB-Réa* American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, .168, (2):2003: 165-172.
- (7) Simon Finfer, R; Jeffrey Lipman, C. *Adult-population incidence of severe sepsis in Australian and New Zealand intensive care units.* Intensive Care Medicine April 2004, Volume 30, Issue 4, pp 589-596
- (8) Brun-Buisson C.J. *Epidemiology of severe sepsis.* Presse Med. 2006;35(3): 513-20.
- (9) Salvo I, et al *The Italian SEPSIS study: preliminary results on the incidence and evolution of SIRS, sepsis, severe sepsis and septic shock.* Intensive Care. 1995;21 (2): 244-249.
- (10) Brun-Buisson C.J. *The epidemiology of the systemic inflammatory response.* Intensive Care Med. 2000;26 (1): 64-74.
- (11) Brun-Buisson C, et al . *Incidence, risk factors, and outcome of severe sepsis and septic shock in adults. A multicenter prospective study in intensive care units.* JAMA. 1995 ,274(12):968-974.
- (12) Esteban A, et al. *Sepsis incidence and outcome: contrasting the intensive care unit with the hospital ward.* Journal Crit Care Med. 2007 35(5):1284-9.
- (13) Azkárate, I . Sebastián, R; Cabarcos, E; Choperena G; Pascal, M; Salas, E;. *Registro observacional y prospectivo de sepsis grave/shock séptico en un hospital terciario de la provincia de Guipúzcoa.* Medicina Intensiva, 36, (4): 250-256

Revisión de la Sepsis en Adultos.

- (14) Iñigo,J; Sendra,J.M; Díaz,R; Bouza; Sarría-Santamera, CM. *Epidemiology and costs of severe sepsis in Madrid. A hospital discharge study.* Medicina Intensiva 30, (5): 2006, 197–203
- (15) R. Phillip Dellinger; Mitchell M. Levy; Andrew Rhodes; Djillali Annane, Herwig Gerlach,; Steven M. Opal et al. *Surviving Sepsis Campaign: International. Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock.* Critical Care Medicine and Intensive Care Medicine.2013(41) :520-620.
- (16)Briceño, I. *Sepsis: definiciones y aspectos fisiopatológicos.* Medicrit 2005; 2(8):164-178
- (17)Montero Pérez,F.J; Vega Reyes, J.A; Jiménez Murillo, L; Dueñas Jurado,J.M;Luccini Leiva, R; Montes Redondo, G. et al .Shock. En *Medicina de Urgencias y Emergencias. Guía diagnóstica y protocolos de actuación.* 4ª Edición.Barcelona: Elsevier; 2009. 146-157
- (18)D. García Gil, J. Mensa, B. Domínguez.*Terapéutica médica en urgencias.* 3ª edición. . Madrid :Editorial Médica Panamericana;2012.
- (19)Servicio Andaluz de Salud. *Manual de protocolos asistenciales del Plan Andaluz de Urgencias y Emergencias.* Sevilla: Consejería de Salud Junta de Andalucía;2012. 326-339
- (20)Ricard Ferrer, A, David Suarez, E; Palencia Mitchell M.; Levy, Angel Arenzana,XL,.,*Effectiveness of Treatments for Severe Sepsis. A Prospective, Multicenter, Observational Study.* American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine (180)2009.
- (21)Wheeler, AP.,. Bernard, GR.. *Treating Patients with Severe Sepsis* Engl J Med 1999; 340:207-214.
- (22)Bryant Nguyen; S;. Corbett, R; Banta,J , Robin., C;. Hayes,S. Edwards;J; et al. *Implementation of a bundle of quality indicators for the early management of severe sepsis and septic shock is associated in the decreased mortality* Crit Care Med 2007 35 (4)
- (23) Dulhunty,JM.; Roberts, JA; Davis,JS, Webb, S,Bellomo, R, Gomersall,C, , *Continuous Infusion of Beta-Lactam Antibiotics in Severe Sepsis: A Multicenter Double-Blind, Randomized Controlled Trial* Clin Infect Dis.2013; 56(2):236-244
- (24) Restrepo, MI, Mortensen, EM, Waterer, GW,Wunderink, R. G.. CoalsonJ. JandA. Anzueto, *Impact of macrolide therapy on mortality for patients with severe sepsis due to pneumonia* Eur Respir J 2009; 33: 153–159
- (25)Bochud,P-Y ; Bonten, M; r Marchetti,O Calandra, T. *Antimicrobial therapy for patients with severe sepsis and septic. shock: An evidence-based review.* Crit Care Med 2004 32(11)

Revisión de la Sepsis en Adultos.

(26) MacArthur, R; Mark Miller, M; Albertson, T; , Panacek, E; , Johnson, D; Teoh, L; Barghut, W. *Adequacy of Early Empiric Antibiotic Treatment and Survival in Severe Sepsis: Experience from the MONARCS Trial*. Clin Infect Dis 2004, 38(2):284-288.

(27) Rivers, E., Nguyen, B; Havstad, S; Ressler, J; Muzzin, B.S., Bernhard, A; Peterson, E; Tomlanovich, M. *Early Goal-Directed Therapy in the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock*. N Engl J Med 2001; 345:1368-1377 November 8, 2001 DOI: 10.1056/NEJMoa010307

(28). Gaieski, D; Pines, J; . Band, R A; . Mikkelsen, M; Massone, R; Furia, F;; Shofer, F. S; *Impact of time to antibiotics on survival in patients with severe sepsis or septic shock in whom early goal-directed therapy was initiated in the emergency department*. Crit Care Med 2010. 38(3)

(29). Burke A. Cunha., *Sepsis and Septic Shock: Selection of Empiric Antimicrobial Therapy*. Crit Care Med 24 (2008) 313-334

(30) Piacentini, E;. Ferrer, R *Severe sepsis and septic shock: everything done, everything to be done*. Med. Intensiva 36(4) 2012