



# REVISTA BRASILEIRA DE ANESTESIOLOGIA

Official Publication of the Brazilian Society of Anesthesiology  
www.sba.com.br



## ARTÍCULO ESPECIAL

# Recomendaciones de la SBA para Anestesia de Paciente Séptico

Fernando Schuster Battaglin<sup>a</sup>, Getúlio Rodrigues de Oliveira Filho<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Centro de Enseñanza y Entrenamiento de la Sociedad Brasileña de Anestesiología del Hospital de Clínicas de la Universidade Federal do Paraná, Curitiba, PR, Brasil

<sup>b</sup>Centro de Enseñanza y Entrenamiento de la Sociedad Brasileña de Anestesiología Integrado de Anestesiología de la Secretaría de Estado de Sanidad de Santa Catarina, Florianópolis, SC, Brasil

Trabajo hecho en Centro de Enseñanza y Entrenamiento de la Sociedad Brasileña de Anestesiología del Hospital de Clínicas de la Universidade Federal do Paraná, Curitiba, PR, Brasil; y en el Hospital Governador Celso Ramos, Centro de Enseñanza y Entrenamiento de la Sociedad Brasileña de Anestesiología Integrado de Anestesiología de la Secretaría de Estado de Sanidad de Santa Catarina, Florianópolis, SC, Brasil.

Artículo recibido el 23 de abril de 2013. Aceptado para su publicación el 28 de abril de 2013

## Descripción del método y recolección de evidencias

Se buscaron estudios referentes a anestesia, anestésicos, estrategia y manejo anestésico (inducción, mantenimiento y adyuvantes), soporte cardiovascular, ventilación mecánica y monitoreo, relacionados o no con el resultado clínico (mortalidad, tiempo de ingreso, tiempo de ventilación mecánica y soporte vasopresor o inotrópico). También se seleccionaron artículos referentes a drogas específicas (etomidato, cetamina, corticosteroides y otras), y se aplicaron a las siguientes estrategias de búsqueda en la base Medline por medio del sistema PubMed, sin límite de fecha de publicación:

“Sepsis” [Mesh] OR “Shock, Septic” [Mesh] AND

- a. “Anesthesia” [Mesh] OR “Anesthesia, Inhalation” [Mesh] OR “Balanced Anesthesia” [Mesh] OR “Anesthesia, Intravenous” [Mesh] OR “Anesthesia, General” [Mesh] OR “Adjuvants, Anesthesia” [Mesh] OR “Anesthetics, Inhalation” [Mesh] OR “Anesthetics, General” [Mesh] OR “Anesthetics” [Mesh] OR “Anesthetics, Combined” [Mesh] OR “Midazolam” [Mesh] OR “Ketamine” [Mesh] OR “Intraoperative Care” [Mesh] OR “Etomidate” [Mesh])
- b. “dopamine”, “noradrenaline”, “norepinephrine”, “vasopressor agent”, “outcome” and “mortality”

- c. “Fluid” [Mesh] AND “colloids” [Mesh] OR “starch” [Mesh] OR “hypertonic solution” [Mesh] OR “saline” [Mesh]
- d. “early goal direct therapy” OR “EGDT” AND (outcome)
- e. “methylene blue” [Mesh]
- f. “cardiac output” OR “cardiac index” OR “stroke volume variation” OR “pulse pressure variation”.

## Nivel de evidencia y grado de recomendación

El nivel de evidencia (NE) y el grado de recomendación (GR) de cada estudio, fueron atribuidos de acuerdo con la clasificación del *Centre of Evidence Based Medicine* (CEBM).<sup>1</sup>

- A. Estudios experimentales u observacionales de mejor consistencia, metaanálisis con homogeneidad de ensayos clínicos aleatorizados (NE = 1);
- B. Estudios experimentales u observacionales de menor consistencia (NE = 2 ó 3) o extrapolaciones de estudios (NE = 1);
- C. Relatos o series de casos (estudios no controlados) (NE = 4) o extrapolaciones de estudios (NE = 2 ó 3);

\*Autor para correspondencia: Sociedade Brasileira de Anestesiologia, Rua Prof. Alfredo Gomes, 36, Botafogo, Rio de Janeiro, RJ, Brasil. CEP: 22251-080.

E-mail: sba@sba.com.br (S.B.A.)

2255-4963/\$ - see front matter © 2013 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Todos los derechos reservados.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.bjanes.2013.04.006>

Opinión desprovista de evaluación crítica, con base en consensos, opiniones de expertos, estudios fisiológicos o modelos animales, metaanálisis con elevado coeficiente de heterogeneidad (NE = 5) o estudios inconsistentes o no conclusivos de cualquier nivel.

## Introducción

La sepsis es la principal causa de muerte en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI).<sup>2</sup> Sin embargo, todavía son pocos los estudios sobre epidemiología del síndrome de la respuesta inflamatoria sistémica (Sirs), sepsis, sepsis grave y choque séptico, de acuerdo con los criterios del consenso del *American College of Clinical Pharmacy (ACCP)/Society of Critical Care Medicine (SCCM)*.<sup>3</sup> A lo largo de la presente investigación, fueron identificados algunos estudios que demuestran el aumento en la incidencia<sup>4</sup> (8,7% por año)<sup>5</sup> y solamente una pequeña reducción en la mortalidad.[4] En los EUA, al final de la década de 1970, la mortalidad era de un 27,8%, contra un 17,9% en 2000.<sup>5</sup> Otro estudio<sup>6</sup> estimó la incidencia anual de sepsis en los EUA en tres casos por cada mil personas, con un crecimiento anual de un 1,5% por año, y una mortalidad global del 28,6%. Un estudio europeo<sup>7</sup> en pacientes con choque séptico también encontró un aumento de la incidencia (de siete para 9,7 por 100 ingresos) y una reducción de la mortalidad (de 62,1% para 55,9%), entre 1993 y 2000. En Brasil, de acuerdo con el DataSUS,<sup>8</sup> entre enero de 2008 y agosto de 2012 hubo 232.679 ingresos con el código internacional de enfermedades 10<sup>a</sup> versión (CID10): septicemia. La permanencia hospitalaria promedio fue de 11,6 días, con 121.103 decesos (52,5%). Según el estudio Bases,<sup>9</sup> en el primer cohorte prospectivo epidemiológico de sepsis en un país en desarrollo, que incluyó 1.383 pacientes ingresados en cinco unidades de cuidados intensivos, la incidencia-densidad de sepsis fue de 57,9 (intervalo de 95% de confianza [IC95%]: 51,5-65,3) para cada mil pacientes-día. Las tasas de mortalidad atribuidas a Sirs, sepsis, sepsis grave y choque séptico fueron de 24,2%, 33,9%, 46,9% y 52,2% respectivamente. Las puntuaciones SOFA (*sequential organ failure assessment*) máximas para sepsis, sepsis grave y choque séptico fueron 5, 8,8 y 11, respectivamente. La mayoría de los diagnósticos de sepsis 67,7%, se hizo durante la llegada de los pacientes a la UCI y los demás 32,3%, en los días posteriores. El estudio también mostró que la incidencia de sepsis grave y mortalidad general en las unidades de cuidados intensivos de hospitales públicos, es mayor que en los hospitales privados (16% contra 35% y 28,9% contra 12,5%;  $p < 0,005$ ).

Pero un estudio tipo cohorte prospectivo multicéntrico<sup>10</sup> que incluyó 3.128 pacientes en 75 UCIs de 65 hospitales brasileños, encontró un 16,7% de incidencia de sepsis, sepsis grave o choque séptico. Las tasas de mortalidad en 28 días para sepsis, sepsis grave, choque séptico y global se estimaron en 16,7%, 34,4%, 65,3% y 46,6%, respectivamente. El tiempo promedio de permanencia en cuidados intensivos fue de 15 días.

En resumen, otro estudio prospectivo, multicéntrico y observacional,<sup>2</sup> con 560 pacientes en tres UCIs, halló incidencias de sepsis, sepsis grave y choque séptico de 31,9%, 24,4% y 31,4% respectivamente; y tasas de mortalidad de 10,1%, 22,6% y 64,8%, respectivamente.

A menudo, los pacientes sépticos se someten a procedimientos operatorios, en carácter de urgencia o emergencia, y obligatoriamente esos pacientes son recibidos por un médico anestesiólogo.

El anestesiólogo es un profesional cuya formación le otorga habilidades para un rápido manejo de las condiciones críticas. El conocimiento de la fisiología y de la fisiopatología de los diversos sistemas orgánicos lo convierte en alguien capaz de enfrentar el reto terapéutico multifacético de la sepsis, de la cirugía y de la anestesia.<sup>11</sup>

La prioridad del anestesiólogo es perfeccionar las condiciones del paciente para obtener el máximo beneficio del procedimiento quirúrgico a que se somete y alcanzar la sobrevida a corto plazo.<sup>12</sup> Por eso, es fundamental prever la mayor susceptibilidad de esos pacientes a las drogas anestésicas. Otro punto de importancia capital es el control de las variables hemodinámicas y respiratorias, afectadas por el proceso de sepsis y agravadas por la cirugía, anestesia, por el sangramiento, por la pérdida de fluidos, hipotermia y por otros eventos críticos. El anestesiólogo necesita aplicar sus conocimientos para prever el comportamiento farmacodinámico y farmacocinético en los pacientes sépticos, con grados variables de disfunción orgánica, como el aumento del espacio extravascular, hipoalbuminemia y aumento de los niveles de glicoproteína ácida (GPA).<sup>13</sup>

## Objetivo

Diversos predictores clínicos y puntuaciones de disfunción orgánica han sido creados para ayudar al médico en la evaluación del grado de gravedad, riesgo y pronóstico a corto y largo plazo (Mods [*Multiple Organ Dysfunction Score*]; Lods [*Logistic Organ Dysfunction Score*]; SOFA [*Sequential Organ Failure Assessment*]), niveles de citocinas, varias puntuaciones de gravedad (*sepsis severity assessment score*, MPMS [*Mortality Probability Model Score*], Saps II [*Simplified Acute Physiology Score II*], Apache (*Acute Physiology and Chronic Health Disease Classification*) II, Apache III). En este artículo, se les dio una mayor importancia a los indicadores de resultado a corto plazo, habida cuenta del breve período que el anestesiólogo tiene con el paciente séptico. Los indicadores de morbimortalidad elegidos por los test clínicos son comandados por los artículos de mayor impacto (días de ingreso y ventilación mecánica, mortalidad en 28 días), y repetidos en artículos de menor impacto, para lograr una mejor comparación entre los datos obtenidos.

La presente recomendación pretende responder, con base en la mejor evidencia actual (2012) resultante de la revisión sistemática cualitativa, a los cuestionamientos clínicos que a continuación ejemplificamos.

1. En los pacientes sépticos sometidos a la inducción para la intubación traqueal ¿el etomidato aumenta los indicadores de morbimortalidad?
2. En los pacientes sépticos sometidos a la inducción para la intubación traqueal ¿el midazolam es superior al etomidato en los indicadores de morbimortalidad?
3. En los pacientes sépticos sometidos a la inducción para la intubación traqueal ¿la cetamina es superior al etomidato en los indicadores de morbimortalidad?

4. En los pacientes sépticos ¿el soporte cardiovascular con noradrenalina es superior a la dopamina en la morbimortalidad?
5. En los pacientes sépticos ¿el soporte cardiovascular con noradrenalina combinada con dobutamina es superior a la adrenalina en la morbimortalidad?
6. En los pacientes sépticos ¿el soporte cardiovascular con fenilefrina es superior a la noradrenalina en la morbimortalidad?
7. En el paciente séptico ¿existen beneficios en el uso del azul de metileno en los indicadores de morbimortalidad?
8. En el paciente séptico ¿hay alguna diferencia en el mantenimiento de la anestesia general entre los anestésicos volátiles o venosos en la morbimortalidad?
9. En los pacientes sépticos ¿hay alguna influencia en la concentración alveolar mínima (CAM) de los anestésicos inhalatorios?
10. En los pacientes sépticos ¿la reposición volémica con albumina es superior a la infusión de cristaloides en los indicadores de morbimortalidad?
11. En los pacientes sépticos ¿la reposición volémica con hidroxietilamido es superior a la infusión de cristaloides en los indicadores de morbimortalidad?
12. En los pacientes sépticos ¿la infusión de solución salina hipertónica es superior a la salina isotónica en los indicadores de morbimortalidad?
13. En los pacientes sépticos ¿la implementación de la *early goal-direct therapy* es superior a otros abordajes?
14. En los pacientes sépticos ¿la monitorización del débito cardíaco por el análisis no calibrado de la onda de pulso realmente es necesario?

### En los pacientes sépticos sometidos a la inducción para intubación traqueal, ¿el etomidato aumenta los indicadores de morbimortalidad?

Un estudio de tipo cohorte retrospectivo(B)<sup>14</sup> con 224 pacientes portadores de sepsis grave o choque séptico, comparó la entubación traqueal hecha posteriormente a la inducción hipnótica con el etomidato u otras drogas. Se midieron: Apache II, MPM II, uso de vasopresor, corticoide y la supresión adrenal (evaluada por el test del cortisol aislado o test de la corticotrofina).

Entre los pacientes que recibieron etomidato, los riesgos relativos para la mortalidad, uso de vasopresor y corticoide fueron, respectivamente: a) Riesgo relativo (RR): 0,92; IC: 0,74-1,14; p = 0,51; b) RR: 1,16; IC: 0,9-1,51; p = 0,31; y c) RR: 1,34; IC: 1,11-1,61; p = 0,003.

No hubo diferencia estadísticamente significativa para los resultados: días de permanencia en UCI, días en ventilación mecánica, Apache II y MPM II.

Un metaanálisis(D)<sup>15</sup> comparó los efectos en pacientes críticos de dosis única de etomidato con otros agentes. Se midieron la tasa de mortalidad en 28 días (resultado primario) y la incidencia de insuficiencia adrenal (resultado secundario, evaluado por el test de la corticotrofina o cortisol sérico). Los resultados mortalidad en 28 días e insuficiencia adrenal fueron, respectivamente: a) RR: 1,19; extremos 1,10-1,30; n = 3.516; p = 0,0001; coeficiente de heterogeneidad (I<sup>2</sup>) =

64% (valores mayores que 30% indican heterogeneidad de los estudios); y b) RR: 1,64; extremos: 1,52-1,77; n = 2.854, p = 0,0001; I<sup>2</sup> = 88%. Un nuevo análisis que incluyó solamente a pacientes sépticos (n = 1.767) demostró la misma tendencia (RR: 1,22; extremos: 1,11-1,35; I<sup>2</sup> = 74%; p = 0,0001), pero no en pacientes no sépticos (RR: 1,15; extremos: 0,97-1,35; n = 1.749; I<sup>2</sup> = 53%; p = 0,1). El estudio también concluyó que los niveles de cortisol en los pacientes expuestos al etomidato fueron 50% menores que en los no expuestos y que la supresión adrenal continuó por 12 a 24 horas después de la inyección única.

Otra revisión sistemática con metaanálisis(A)<sup>16</sup> de estudios controlados aleatorizados y observacionales en pacientes con sepsis grave o choque séptico, evaluó la mortalidad y la supresión adrenal (por el test de la corticotrofina), después de la dosis de etomidato para la intubación traqueal en secuencia rápida. Los riesgos relativos para la mortalidad general, mortalidad en estudios aleatorizados y controlados y en 28 días fueron, respectivamente: a) RR: 1,20; IC95%: 1,02-1,42; Q: 4,20; I<sup>2</sup> = 4,9%, n = 865; b) RR: 1,26; IC95%: 1,06-1,57; Q: 3,39; I<sup>2</sup>: 11,6%, n = 795; y c) RR: 1,28; IC95%: 1,06-1,54; Q: 3,70; I<sup>2</sup>: 46%. Los riesgos relativos para la insuficiencia adrenal general y en los estudios randomizados y controlados fueron, respectivamente: a) RR: 1,33; IC95%: 1,22-1,46; Q: 10,7; I<sup>2</sup>: 43,9%; n = 1303; y b) RR 1,35; IC95%: 1,24-1,47; Q: 1,24; I<sup>2</sup>: 0%.

**Recomendaciones:** El uso del etomidato para la intubación traqueal en pacientes portadores de sepsis está asociado con la supresión adrenal(A) persistente entre 12 a 24 horas después de la administración(D), aumento de la mortalidad(A) y del consumo de corticoides(B).

Se recomienda, por tanto, que no se use para la intubación traqueal en pacientes sépticos.

### En pacientes sépticos sometidos a la inducción para la intubación traqueal, ¿el midazolam es superior al etomidato en los indicadores de morbimortalidad?

Otro estudio(A)<sup>17</sup> prospectivo, doble ciego, aleatorizado, de 122 pacientes con diagnóstico de presunción de sepsis, comparó el etomidato con el midazolam como agente inductor para la intubación traqueal en la unidad de cuidados intensivos. No fue encontrada ninguna diferencia entre los grupos midazolam y etomidato en los resultados: tiempo promedio de permanencia hospitalaria (9,5 contra 7,3 días), en UCI (4,2 contra 3,1 días) y en ventilación mecánica (2,8 contra 2,1 días). La mortalidad se evaluó como desenlace secundario y no se encontró ninguna diferencia.

**Recomendaciones:** No existen evidencias en la literatura que demuestren diferencias entre tiempo de ingreso hospitalario o UCI, tiempo de ventilación mecánica y mortalidad, entre el uso del midazolam o el etomidato para la intubación traqueal en pacientes en sepsis grave o choque séptico(A).

Se recomienda que el midazolam sea una opción para el etomidato como agente hipnótico para la intubación traqueal en pacientes con diagnóstico de presunción de sepsis.

### En pacientes sépticos sometidos a la inducción para la intubación traqueal, ¿la cetamina es superior al etomidato en los indicadores de morbimortalidad?

Un estudio multicéntrico prospectivo, aleatorizado, controlado y ciego (A)<sup>18</sup> que tuvo la participación de 469 pacientes (180 sépticos) comparó el uso de etomidato o cetamina (dosis única), para la intubación traqueal. El resultado primario fue el grado máximo del índice SOFA en los primeros tres días. Los resultados secundarios fueron: variación del índice SOFA, mortalidad, días fuera de cuidados intensivos, días sin ventilación mecánica o drogas vasoactivas en los 28 días posteriores. En el grupo de pacientes con sepsis expuestos al etomidato o cetamina, el promedio del índice máximo SOFA fue respectivamente: 12,4 (DP: 3,8) y 10,8 (DP: 4,5), con una diferencia absoluta de 1,6 (IC95%: -0,3 a 3,4), y la mortalidad OR: 0,8; IC95%: 0,5 a 3,5. Los demás resultados no demostraron diferencia con relación a la exposición al etomidato o a la cetamina. También se calculó la suspensión adrenal (por el test de la corticotrofina), y el grupo etomidato fue relacionado con una mayor incidencia de supresión adrenal (OR: 6,7; IC95%: 3,5-12,7;  $p = 0,01$ ).

**Recomendaciones:** La cetamina está asociada con tasas similares de mortalidad y con una menor incidencia de supresión adrenal, cuando se le compara con el etomidato para la intubación traqueal de pacientes sépticos(A).

Se recomienda que la cetamina sea una opción en lugar del etomidato para la intubación traqueal de pacientes sépticos.

### En pacientes sépticos, ¿el soporte cardiovascular con noradrenalina es superior a la dopamina en la morbimortalidad?

Una revisión sistemática(A)<sup>19</sup> de artículos observacionales ( $n = 1.360$ ) y aleatorizados ( $n = 1.408$ ) en pacientes con choque séptico, comparó el uso de la noradrenalina o dopamina. Tanto en el grupo observacional (después de la exclusión de un estudio, lo que mejoró la homogeneidad de la población), como en el grupo aleatorizado, hubo un significativo aumento de la mortalidad en 28 días con el uso de la dopamina, respectivamente RR:1,23; IC95%: 1,05 a 1,43;  $p < 0,01$ ;  $I^2 = 32,3\%$  y RR:1,12; IC95%: 1,01 a 1,20;  $p < 0,35$ ;  $I^2 = 0\%$ . En dos de los estudios de intervención, la dopamina fue relacionada con el aumento del riesgo de arritmias (RR: 2,34; IC95%: 1,46 a 3,77;  $p = 0,001$ ).

Esos resultados están a tono con otra revisión sistemática de ensayos aleatorizados<sup>20</sup> con 2.043 pacientes en que la noradrenalina fue superior a la dopamina en la mortalidad en 28 días (RR: 0,91; IC95%: 0,83 a 0,99;  $p = 0,028$ ,  $I^2 = 0,0\%$ ).

**Recomendaciones:** La noradrenalina está asociada con una menor incidencia de mortalidad y de arritmias cuando se le compara con la dopamina en el soporte hemodinámico de pacientes sépticos.

Se recomienda que la noradrenalina sea el agente de elección para el soporte hemodinámico en pacientes sépticos(A).

### En pacientes sépticos, ¿el soporte cardiovascular con noradrenalina combinada con dobutamina es superior a la adrenalina en la morbimortalidad?

Un estudio<sup>21</sup> prospectivo, multicéntrico, aleatorizado y doble ciego con 330 adultos ingresados en UCI, comparó la combinación noradrenalina y dobutamina con adrenalina. El resultado primario fue una mortalidad en 28 días. Los secundarios fueron mortalidad durante siete y 14 días, hasta el alta de la UCI y hasta el alta hospitalaria; sobrevida en 90 días, parámetros hemodinámicos, pH y lactato arteriales, puntuación SOFA, tiempo para el éxito en la estabilización hemodinámica y tiempo para el destete de las drogas vasoactivas. El resultado no fue significativo para mortalidad a los 28 días (RR: 0,86; IC95%: 0,65 a 1,14) y tampoco para los otros resultados secundarios, con excepción del pH ( $p = 0,01$ ) y del lactato arterial ( $p = 0,001$ ), más altos en el grupo adrenalina.

**Recomendaciones:** No existen evidencias de diferencia estadísticamente significativa en los resultados mortalidad, tiempo de soporte vasopresor y sobrevida en 90 días con el uso de noradrenalina asociada con la dobutamina comparada con la adrenalina(A). Sin embargo, los niveles de lactato son significativamente más altos y el pH es significativamente más bajo en los pacientes tratados con adrenalina (A).

Se recomienda el uso de la asociación de noradrenalina con dobutamina para el soporte hemodinámico de pacientes sépticos, cuando se indique.

### En pacientes sépticos, ¿el soporte cardiovascular con fenilefrina es superior a la noradrenalina en la morbimortalidad?

Un estudio prospectivo, aleatorizado, controlado<sup>22</sup> comparó la fenilefrina y la noradrenalina usadas para el soporte hemodinámico de 32 pacientes en choque séptico, en dosis equipotentes. No fueron encontradas diferencias estadísticamente significativas en el resultado primario mortalidad (RR: 1,11; IC95%: 0,63 a 1,97) y en los resultados secundarios: índice volumen sistólico ( $49 \pm 19$ ;  $50 \pm 11$ ;  $p = 0,963$ ), pH ( $7,37 \pm 0,08$ ;  $7,34 \pm 0,08$ ;  $p = 0,435$ ), *base excess* ( $0,2 \pm 6,3$ ;  $-3,0 \pm 6,4$ ;  $p = 0,228$ ), saturación venosa mixta ( $67 \pm 9$ ;  $67 \pm 10$ ;  $p = 0,431$ ) y tiempo de permanencia en UCI (16 días, extremos: siete a 25; 16 días, extremos: 10 a 24).

**Recomendaciones:** El único estudio con un nivel de evidencia 1 que comparó la noradrenalina y la fenilefrina para el soporte hemodinámico de pacientes sépticos, demostró que no hay diferencia entre la noradrenalina y la fenilefrina en cuanto a la mortalidad e índices hemodinámicos y metabólicos(A). Sin embargo, se trata de un estudio con la participación de una pequeña muestra y destinado a detectar diferencias iguales a o mayores que un 30%.

Se recomienda la preferencia por el uso de noradrenalina, cuyas ventajas sobre otros vasopresores ya han quedado demostradas.



## En el paciente séptico, ¿existe el beneficio en el uso del azul de metileno en los indicadores de morbimortalidad?

Una revisión sistemática cualitativa<sup>23</sup> abordó el uso del azul de metileno asociado con drogas vasoactivas en el tratamiento de pacientes en choque séptico. Fueron incluidos 14 estudios (dos prospectivos y aleatorizados). A causa de la gran heterogeneidad, no se pudo desarrollar el metaanálisis. El estudio concluyó que el uso del azul de metileno redujo significativamente la necesidad de noradrenalina (87%), adrenalina (81%) y dopamina (40%) y se asoció con el aumento de la resistencia vascular periférica y de la resistencia vascular pulmonar. La heterogeneidad de los estudios impidió tener conclusiones sobre la mortalidad. La supervivencia a 28 días fue de un 50% en el grupo que recibió azul de metileno y un 30% en el grupo control. Sin embargo, sin significancia estadística.

**Recomendaciones:** El azul de metileno está relacionado con el aumento de la resistencia vascular sistémica y de la presión arterial sin evidencias de perfeccionar la oferta de oxígeno tisular o la mortalidad(D).

Se recomienda que hasta que se logre una mejor evidencia, el azul de metileno no se use como adyuvante en el soporte hemodinámico de pacientes con sepsis.

## En el paciente séptico, ¿existe diferencia en el mantenimiento de la anestesia general entre los anestésicos volátiles o venosos en la morbimortalidad?

En modelos animales, los anestésicos volátiles poseen propiedades anti-inflamatorias y reducen el estrés oxidativo, la peroxidación lipídica y la respuesta inflamatoria. Ese efecto es más evidente con el sevoflurano, cuando se le compara con el isoflurano. También hay evidencias de que el sevoflurano esté relacionado con una menor mortalidad al compararlo con el isoflurano.<sup>24</sup> En un modelo animal de sepsis, el isoflurano comparado con el pentobarbital, para el mantenimiento de la anestesia general, aumenta la supervivencia y ofrece menos lesión pulmonar y menos reacción inflamatoria<sup>25,26</sup> y está relacionado con la protección renal, hepática, los efectos antiinflamatorios y la reducción de la mortalidad(D).<sup>27</sup> Por otro lado, hay evidencias de que el isoflurano podría desencadenar efectos perjudiciales sobre la respuesta endócrino-metabólica en modelos animales de sepsis, con el aumento del daño pulmonar y de la cascada inflamatoria, al compararlo con animales no sometidos a la anestesia(D).<sup>28</sup> En un modelo animal de sepsis, la comparación entre cetamina, alfentanilo, isoflurano y halotano, demuestra que la cetamina se asocia con un mejor perfil hemodinámico, laboratorio y metabólico, cuando se le compara con los demás agentes. En este estudio el halotano, comparado con los demás agentes, se relacionó con el peor perfil hemodinámico, laboratorio y metabólico(D).<sup>29</sup> También hay evidencias oriundas de estudios en modelos animales de sepsis de que el isoflurano, al compararlo con el propofol, tiene efectos protectores pulmonares según criterios histológicos y test de permeabilidad capilar(D).<sup>30</sup>

**Recomendaciones:** No existen evidencias de la superioridad de ningún agente usado para el mantenimiento de la anestesia en seres humanos. Considerando que los estudios en animales no tienen un nivel de evidencia suficiente para una recomendación, concluimos que no existen subsidios científicos para redactar una recomendación en cuanto al uso de anestésicos para el mantenimiento de la anestesia general en pacientes sépticos(D).

## En los pacientes sépticos, ¿existe alguna influencia en la CAM de los anestésicos inhalatorios?

En un ensayo hecho con ratones(D)<sup>31</sup> se evaluó la influencia del estado séptico en la CAM del isoflurano. La CAM del isoflurano en ratones normotensos se estimó en 0,81% (DE = 0,3%) en el grupo de ratones sometidos a la sepsis y en 1,4% (DE: 0,12%) en el grupo control ( $p < 0,003$ ). Los resultados secundarios no tuvieron diferencias significativas: frecuencia cardíaca, presión arterial, excepto la acidosis metabólica (pH: 7,35; DE: 0,02 del control y un pH 7,28; DE: 0,02 en el grupo de ratones sépticos;  $p < 0,05$ ). En otro estudio(D)<sup>32</sup> la CAM del sevoflurano en cerdos normotensos se estimó en 1,35% (IC 95%: 1,2-1,45,  $p < 0,05$ ) para el grupo séptico y en 2,4% (IC 95%: 2,1-2,55,  $p < 0,05$ ) para el grupo control.

**Recomendaciones:** Aunque algunas evidencias sugieran que en animales sépticos la CAM de los anestésicos inhalatorios sea menor que en los animales no sépticos, no es posible extrapolar esos resultados a los seres humanos(D).

## En los pacientes sépticos, ¿la reposición volémica con albumina es superior a la infusión de cristaloides en los indicadores de morbimortalidad?

Una revisión sistemática con un metaanálisis(A)<sup>33</sup> que incluyó 1.977 pacientes adultos y pediátricos portadores de sepsis grave o choque séptico (subgrupo del ensayo Safe), comparó el resultado de mortalidad entre los grupos que recibieron soluciones que contenían albumina con grupos que recibieron otras soluciones para hidratación parenteral. La conclusión fue que en los pacientes sépticos, la reposición con albumina está relacionada con una menor mortalidad (OR: 0,82; IC95%: 0,67-1; I<sup>2</sup>: 0%;  $p < 0,047$ ). Sin embargo, cuando se evaluaron nuevamente los datos conforme a un modelo de efectos aleatorios, los efectos sobre la mortalidad no son significativos (OR: 0,84; IC95%: 0,69-1,02;  $p = 0,08$ ) y los estudios analizados que demostraron beneficios con la albumina fueron los que la compararon con los cristaloides (1.441 pacientes; OR: 0,78; IC95%: 0,62-0,99;  $p = 0,04$ )(A).<sup>34</sup>

Otro metaanálisis(A)<sup>35</sup> comparó diversas estrategias de reposición volémica en una población de pacientes críticos de diversas causas (quemados, sépticos, trauma, adultos y pediátricos). Un sub-análisis de 7.754 pacientes sometidos a reposición con albumina o plasma comparado con el cristaloides, no encontró diferencia significativa (RR: 1,01; IC95%: 0,92-1,10;  $p = 0,87$ ).

**Recomendaciones:** No existen evidencias de que en los pacientes sépticos la reposición volémica con albumina sea superior a la existente con cristaloides(A).

## En los pacientes sépticos, ¿la reposición volémica con hidroxietilamido es superior a la infusión de cristaloides en los indicadores de morbimortalidad?

En un estudio prospectivo, multicéntrico, controlado, aleatorizado, doble ciego (A)<sup>36</sup> (*Scandinavian starch for severe sepsis/septic shock* - 6S) se comparó la infusión de hidroxietilamido (HES) 130/0,42 6% con la infusión de hasta 33mL kg<sup>-1</sup> de Ringer lactato en 798 pacientes portadores de choque séptico. Los resultados primarios analizados fueron la mortalidad y la lesión renal terminal (dependencia de diálisis), ambos en 90 días. Los resultados encontrados fueron: mortalidad (HES/Ringer: RR: 1,17; IC95%: 1,01-1,36; p = 0,03); un paciente en cada grupo evolucionó a fracaso renal terminal. Los resultados secundarios encontrados fueron la necesidad de terapia renal substitutiva durante la permanencia en cuidados intensivos (RR: 1,35; IC95%: 1,01-1,80; p = 0,04) y sangramiento grave (RR: 1,52; IC95%: 0,94-2,48; p = 0,09).

Otro estudio multicéntrico (Visep)(A)<sup>37</sup> aleatorizó pacientes con sepsis grave para las intervenciones insulinoterapia intensiva o convencional y reposición volémica con HES 200/0,5 10% o Ringer lactato. El estudio se interrumpió rápidamente por cuestiones de seguridad (eventos de hipoglucemia en el grupo de la insulinoterapia intensiva), pero se incluyeron en el estudio 537 pacientes que fueron aleatorizados. Los resultados primarios fueron mortalidad e índice SOFA. Los secundarios fueron: insuficiencia renal aguda (aumento del 100% en los niveles basales de creatinina), tiempo de ingreso y de ventilación mecánica, hemotransfusión, estabilización hemodinámica, uso de vasopresor y mortalidad en 90 días. Los resultados del grupo HES comparado con el grupo Ringer son: la mortalidad no fue diferente entre los grupos (26,7% y 24,1%, p = 0,48), pero sí que hubo una tendencia de aumento de la mortalidad en 90 días (41% y 33,9%, p = 0,09). No hubo diferencia en los promedios del índice SOFA (8 y 7,5, p = 0,16). Hubo un aumento en la incidencia de insuficiencia renal aguda (34,9% contra 22,8%; OR: 1,81; IC95%: 1,22-2,71; p = 0,002)<sup>38</sup> y más días en terapia substitutiva renal (18,3% contra 9,2%). Después de un análisis multivariado de subgrupos se detectaron: a) aumento de la mortalidad en 90 días en el subgrupo que recibió alta dosis de HES comparado con el grupo de baja dosis (57,6% contra 30,9%; OR: 3,08; IC95%: 1,78-5,37; p = 0,001)(A)<sup>38</sup> y b) aumento del fracaso renal en 90 días y necesidad de terapia renal substitutiva en el grupo de baja dosis de HES comparado con el grupo Ringer (30,9% contra 21,7%, p = 0,04 y 25,9% contra 17,3%, p = 0,03). Los pacientes del grupo HES recibieron menos volumen (p < 0,04) obteniendo más rápidamente una PVC por encima de 8 (p < 0,008).

**Recomendaciones:** Existen evidencias de que la infusión de soluciones de amida de diversos pesos moleculares está asociada, de manera dosis dependiente, con la mayor incidencia de lesión renal cuando se le compara con el Ringer lactato. Dados los aspectos positivos de la administración de soluciones de amida, entre ellos están el menor volumen necesario para mantener el volumen intravascular y la mayor rapidez de la resucitación volémica.

Se recomienda el monitoreo de la función renal cuando se usan esos agentes en pacientes sépticos(A).

## En pacientes sépticos, ¿la infusión de solución salina hipertónica es superior a la salina isotónica en los indicadores de morbimortalidad?

Un estudio<sup>39</sup> prospectivo, controlado, aleatorizado y doble ciego con 24 adultos en cuidados intensivos, comparó la infusión de soluciones salinas hipertónica e isotónica. Los pacientes se monitorizaron con PiCCO y tonometría gástrica. El grupo tratamiento recibió una solución HES 200 al 6% 250 mL en solución de cloruro de sodio al 7,2% y el grupo control, HES 200 al 6% 500 mL en cloruro de sodio al 0,9%. El resultado principal fue la tonometría gástrica y los resultados secundarios fueron: presión arterial mínima (PAM), infusión de noradrenalina, presión venosa central (PVC), índice cardíaco (IC), FC, variación del volumen sistólico (VVS), índice de volumen sanguíneo intratorácico (IVSI) y diuresis. Entre los parámetros hemodinámicos, no hubo diferencia estadísticamente significativa para ITVBI, VVS, PVC, IC. La tasa de infusión de noradrenalina fue menor en el grupo tratamiento (p < 0,008), como también la infusión de volumen (hipertónica: 2,8; DE: 1,5 L/24h; isotónica: 4,1; DE: 1,6 L/24h, p = 0,46); la diuresis fue mayor en el grupo tratamiento (p = 0,19). Entre los efectos cardíacos, la contractilidad fue mayor en el grupo tratamiento con aumento en el IVS (p = 0,0012). La tonometría gástrica demostró una hipoperfusión en ambos grupos (p = 0,17), sin diferencias significativas después de la infusión de volumen entre los grupos (p = 0,31), como tampoco hubo diferencia de CO<sub>2</sub> entre los pacientes con respuesta a los fluidos y los pacientes sin respuesta a los fluidos (p = 0,64). En la evaluación de la microcirculación sublingual, no hubo diferencias entre los grupos tratamiento y control y en esos, comparados con los parámetros iniciales, solamente los fluidos con respuesta de cada grupo demostraron diferencias (inicial: 2,32; IQR: 1,63-2,79; pos-tratamiento: 2,90; IQR: 2,43-2,98; p = 0,04). Entre los parámetros metabólicos, los niveles de lactato eran mayores en el grupo tratamiento antes (p = 0,09) y después de la infusión (p = 0,04). Los niveles de sodio y cloruro fueron mayores en el grupo tratamiento 30 minutos después de la infusión sin afectar los niveles de pH.

**Recomendación:** Hay evidencias de que la infusión de HES 200/6% en cloruro de sodio al 7,2% se asocia con el metabolismo y con la microcirculación linguales, con el aumento de la contractilidad miocárdica y con otras variables hemodinámicas, independientemente del efecto positivo en la expansión plasmática sin que eso demuestre una superioridad con relación a la solución isotónica.

## ¿En los pacientes sépticos, la implementación de la *early goal-directed therapy* es superior a otros abordajes?

Una revisión sistemática cualitativa(D)<sup>40</sup> evalúa las evidencias del impacto de la implementación de la *early goal-directed therapy* (EGDT). Esa revisión contabilizó 5.998 pacientes en sepsis grave o choque séptico (3.042 antes y 2.956 después de la instauración de la EGDT). La población estudiada no presentó diferencias en cuanto a los parámetros sexo, edad, Apache II y mortalidad. La reducción del riesgo relativo

(RRR) y la reducción del riesgo absoluto (RRA) fueron, como promedio, respectivamente  $0,46 \pm 26\%$  y  $20,3 \pm 12,7\%$ , datos superiores a los del artículo original de 2001 el cual encontró, respectivamente, 34% y 16%. Esa revisión también identificó una disminución en los gastos hospitalarios y en los días de ingreso (hasta un 23,4%; cuatro días o un 32,4%;  $p = 0,03$  en un estudio).

En otra revisión del mismo autor(D),<sup>41</sup> se evaluó el impacto de la implementación de la EGDT 10 años después de la publicación del estudio clásico<sup>42</sup> del autor en el 2001. La población analizada comprende 19.411 pacientes con sepsis grave o choque séptico (9.527 antes y 9.884 después de la instauración de la EGDT). El Apache II fue comparable entre los grupos, sin embargo fue mayor que el del estudio clásico. Las conclusiones fueron también superiores a las del artículo de 2001, con una RRR 0,37 y una RRA del 18,3% y una reducción de costes hospitalarios de un 20%, principalmente a causa del menor tiempo de ingreso en UCI (cinco días por paciente).

**Recomendación:** Hay evidencias de que, en los pacientes sépticos, el abordaje *early goal-directed therapy* está relacionado con una menor mortalidad, un menor tiempo de ingreso y con una reducción de costes hospitalarios cuando se le compara con otros abordajes de resucitación volémica. Sin embargo, esas evidencias provinieron de revisiones no sistemáticas y sin metaanálisis, sin la indicación del grado de heterogeneidad entre los estudios, aunque con el análisis acumulativo, que incluyó la reducción del riesgo absoluto y relativo a partir de resultados de ensayos clínicos prospectivos y aleatorizados.

Se recomienda que la EGDT se use como estrategia para la resucitación volémica temprana de pacientes en sepsis grave o choque séptico(D).

### En los pacientes sépticos, ¿la monitorización del débito cardíaco por el análisis no calibrado de la onda de pulso es precisa?

Un estudio(B)<sup>43</sup> que incluyó a 24 pacientes sépticos comparó medidas del débito cardíaco por sistemas de análisis de la onda de pulso (FloTrac/Vigileo, 1,07) y por termodilución transpulmonar (PiCCO plus), antes y después del aumento de la PAM con infusión de noradrenalina. Hubo una correlación significativa entre las medidas.

Otro estudio(B)<sup>44</sup> comparó la más nueva versión (3.02) del sistema FloTrac/Vigileo con el sistema de termodilución antes y después de la expansión volémica y del aumento o de la disminución de la dosis de noradrenalina en 60 pacientes (48 sépticos). Los coeficientes de determinación  $r^2$ : 0,26; 0,0025; 0,16; con la medida de sesgo 0,11; 0,36; 0,17 y los límites de concordancia -1,2 a 0,98; -1,25 a 1,98; -1,26 a 0,92 obtenidos para las tres intervenciones del estudio, respectivamente, indican que el sistema FloTrac de tercera generación no fue confiable para la detección de los cambios en el DC inducidos por la noradrenalina, ni tampoco por la expansión volémica, y que el sesgo fue mayor mientras mayor fue también la resistencia vascular sistémica.

Otro estudio(1B)<sup>45</sup> comparó en 80 pacientes sépticos, estimaciones de índice cardíaco por análisis de la onda de pulso no calibrada (FloTrac), o el análisis del contorno de

pulso calibrado por la termodilución (PiCCO) y sometidos a la intervención: expansión volémica o introducción/aumento de la dosis de noradrenalina. Los resultados fueron, respectivamente: a) sesgo para el IC:  $-0,23 \pm 0,95$  L.min.<sup>-1</sup>m<sup>-2</sup>,  $-0,01 \pm 1,75$  L.min.<sup>-1</sup>m<sup>-2</sup>; b) porcentaje de variación:  $r = 0,33$  ( $p < 0,05$ );  $-0,03$  ( $p = 0,65$ ); c) habilidad en detectar el aumento del IC >15% por la termodilución: sensibilidad: 56% y especificidad: 71%; sensibilidad: 23% y especificidad: 96%. Esos resultados repiten las conclusiones del estudio anterior.<sup>44</sup>

Otro estudio prospectivo, observacional, multicéntrico (1B)<sup>46</sup> con 58 pacientes sépticos comparó el método de la termodilución (TD) en una arteria pulmonar con la segunda (G2) y la tercera generación (G3) del algoritmo del FloTrac. Los resultados encontrados en la comparación del IC por los métodos G2 con TD y G3 con TD, fueron: a) sesgo promedio con IC95%:  $-10$  (-15 a -5)% [ $-0,8$  (-1,1 a -0,4) L.min.<sup>-1</sup>],  $0$  (-4 a 4)% [ $0$  (-0,3 a 0,3) L.min.<sup>-1</sup>]; b) error de porcentaje: 29% (20-37), 30% (24-37). La diferencia entre las medidas del IC por el TD y G2 fueron fuertemente correlacionadas con la resistencia vascular sistémica total ( $r^2 = 0,37$ ,  $p < 0,0001$ ) y poco correlacionadas con G3 ( $r^2 = 0,05$ ). Como colofón, podemos decir que la tercera generación del FloTrac es más exacta y menos influenciada por la resistencia vascular sistémica (RVS) total que la segunda generación.

**Recomendaciones:** Las medidas obtenidas por el sistema Vigileo/FloTrac presentan una baja correlación, un alto porcentaje de discordancia, sesgos significativos y amplios límites de concordancia cuando son comparadas con las medidas invasivas de débito cardíaco.

Se recomienda que en los pacientes sépticos, no se use el monitoreo del débito cardíaco por análisis de la onda de pulso no calibrada (A).

### Conflictos de interés

Los autores declaran que no existen conflictos de interés.

### Referencias

1. OCEBM Table of Evidence Working Group; Jeremy Howick IC, Paul Glasziou, Trish Greenhalgh, Carl Heneghan, Alessandro Liberati, Ivan Moschetti, Bob Phillips, Hazel Thornton, Olive Goddard, and Mary Hodgkinson: The Oxford 2001 Levels of Evidence, 2001.
2. Zanon F, Caovilla JJ, Michel RS et al. - Sepsis na unidade de terapia intensiva: etiologias, fatores prognósticos e mortalidade Sepsis in the intensive care unit: etiologies, prognostic factors and mortality. 2008;128-134.
3. Bone RC, Sibbald WJ, Sprung CL - The ACCP-SCCM consensus conference on sepsis and organ failure. Chest. 1992;101:1481-1483.
4. Friedman G, Silva E, Vincent JL - Has the mortality of septic shock changed with time. Crit Care Med. 1998;26:2078-2086.
5. Martin GS, Mannino DM, Eaton S et al. - The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. N Engl J Med. 2003;348:1546-1554.
6. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J et al. - Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. Crit Care Med. 2001;29:1303-1310.
7. Annane D, Aegerter P, Jars-Guinestre MC et al. - Current epidemiology of septic shock: the CUB-Rea Network. Am J Respir Crit Care Med. 2003;168:165-172.



8. Ministério da Saúde/Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS) - Morbidade hospitalar do SUS (por local de internação). Brasil, 2012.
9. Silva E, Pedro MA, Sogayar AC et al. - Brazilian sepsis epidemiological study (Bases study). *Crit Care*. 2004;8:R251-260.
10. Sales Júnior JAL, David CM, Hatum R et al. - Sepsis Brasil: estudo epidemiológico da sepsis em unidades de terapia intensiva brasileiras. *Rev Bras Terap Intens*. 2006;18:9-17.
11. Hofer JE, Nunnally ME - Taking the septic patient to the operating room. *Anesthesiol Clin*. 2010;28:13-24.
12. Eissa D, Carton EG, Buggy DJ - Anaesthetic management of patients with severe sepsis. *Br J Anaesth*. 2010;105:734-743.
13. Roberts JA, Lipman J - Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient. *Crit Care Med*. 2009;37:840-51; quiz 859.
14. Dmello D, Taylor S, O'Brien J et al. - Outcomes of etomidate in severe sepsis and septic shock. *Chest*. 2010;138:1327-1332.
15. Albert SG, Ariyan S, Rather A - The effect of etomidate on adrenal function in critical illness: a systematic review. *Intensive Care Med*. 2011;37:901-910.
16. Chan CM, Mitchell AL, Shorr AF - Etomidate is associated with mortality and adrenal insufficiency in sepsis: a meta-analysis. *Crit Care Med*. 2012.
17. Tekwani KL, Watts HF, Sweis RT et al. - A comparison of the effects of etomidate and midazolam on hospital length of stay in patients with suspected sepsis: a prospective, randomized study. *Ann Emerg Med*. 2010;56:481-489.
18. Jabre P, Combes X, Lapostolle F et al. - Etomidate versus ketamine for rapid sequence intubation in acutely ill patients: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;374:293-300.
19. De Backer D, Aldecoa C, Njimi H et al. - Dopamine versus norepinephrine in the treatment of septic shock: a meta-analysis. *Crit Care Med*. 2012;40:725-730.
20. Vasu TS, Cavallazzi R, Hirani A et al. - Norepinephrine or dopamine for septic shock: systematic review of randomized clinical trials. *J Intensive Care Med*. 2012;27:172-178.
21. Annane D, Vignon P, Renault A et al. - Norepinephrine plus dobutamine versus epinephrine alone for management of septic shock: a randomised trial. *Lancet*. 2007;370:676-684.
22. Morelli A, Ertmer C, Rehberg S et al. - Phenylephrine versus norepinephrine for initial hemodynamic support of patients with septic shock: a randomized, controlled trial. *Crit Care*. 2008;12:R143.
23. Kwok ES, Howes D - Use of methylene blue in sepsis: a systematic review. *J Intensive Care Med*. 2006;21:359-363.
24. Bedirli N, Demirtas CY, Akkaya T et al. - Volatile anesthetic preconditioning attenuated sepsis induced lung inflammation. *J Surg Res*. 2012.
25. Mu J, Xie K, Hou L et al. - Subanesthetic dose of isoflurane protects against zymosan-induced generalized inflammation and its associated acute lung injury in mice. *Shock*. 2010;34:183-189.
26. Li QF, Zhu YS, Jiang H et al. - Isoflurane preconditioning ameliorates endotoxin-induced acute lung injury and mortality in rats. *Anesth Analg*. 2009;109:1591-1597.
27. Lee HT, Emala CW, Joo JD et al. - Isoflurane improves survival and protects against renal and hepatic injury in murine septic peritonitis. *Shock*. 2007;27:373-379.
28. Soehnlein O, Eriksson S, Hjelmqvist H et al. - Anesthesia aggravates lung damage and precipitates hypotension in endotoxemic sheep. *Shock*. 2010;34:412-419.
29. Van der Linden P, Gilbert E, Engelman E et al. - Comparison of halothane, isoflurane, alfentanil, and ketamine in experimental septic shock. *Anesth Analg*. 1990;70:608-617.
30. Zhang H, Xue ZG, Jiang H - The effect of posttreatment with isoflurane versus propofol on pulmonary alveolar capillary barrier in endotoxemic rats. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2005;85:1708-1713.
31. Gill R, Martin C, McKinnon T et al. - Sepsis reduces isoflurane MAC in a normotensive animal model of sepsis. *Can J Anaesth*. 1995;42:631-635.
32. Allaouchiche B, Duffo F, Tournadre JP et al. - Influence of sepsis on sevoflurane minimum alveolar concentration in a porcine model. *Br J Anaesth*. 2001;86:832-836.
33. Delaney AP, Dan A, McCaffrey J et al. - The role of albumin as a resuscitation fluid for patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*. 2011;39:386-391.
34. Krueger RM, Ensor CR - Colloids in the intensive care unit. *Am J Health Syst Pharm*. 2012;69:1635-1642.
35. Perel P, Roberts I - Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;6:CD000567.
36. Perner A, Haase N, Guttormsen AB et al. - Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *N Engl J Med*. 2012;367:124-134.
37. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F et al. - Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med*. 2008;358:125-139.
38. Wiedermann CJ - Systematic review of randomized clinical trials on the use of hydroxyethyl starch for fluid management in sepsis. *BMC Emerg Med*. 2008;8:1.
39. Van Haren FM, Sleight J, Boerma EC et al. - Hypertonic fluid administration in patients with septic shock: a prospective randomized controlled pilot study. *Shock*. 2012;37:268-275.
40. Rivers EP, Coba V, Whitmill M - Early goal-directed therapy in severe sepsis and septic shock: a contemporary review of the literature. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2008;21:128-140.
41. Rivers EP, Katranji M, Jaehne KA et al. - Early interventions in severe sepsis and septic shock: a review of the evidence one decade later. *Minerva Anesthesiol*. 2012;78:712-724.
42. Rivers E, Nguyen B, Havstad S et al. - Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 2001;345:1368-1377.
43. Sakka SG, Kozieras J, Thuemer O et al. - Measurement of cardiac output: a comparison between transpulmonary thermodilution and uncalibrated pulse contour analysis. *Br J Anaesth*. 2007;99:337-342.
44. Monnet X, Anguel N, Jozwiak M et al. - Third-generation FloTrac/Vigileo does not reliably track changes in cardiac output induced by norepinephrine in critically ill patients. *Br J Anaesth*. 2012;108:615-622.
45. Monnet X, Anguel N, Naudin B et al. - Arterial pressure-based cardiac output in septic patients: different accuracy of pulse contour and uncalibrated pressure waveform devices. *Crit Care*. 2010;14:R109.
46. De Backer D, Marx G, Tan A et al. - Arterial pressure-based cardiac output monitoring: a multicenter validation of the third-generation software in septic patients. *Intensive Care Med*. 2011;37:233-240.