



Primer Consenso Colombiano en Sepsis

MARCOS I. RESTREPO, MD*, CARMELO DUEÑAS, MD*, MARCO GONZÁLEZ, MD*, GUILLERMO ORTIZ, MD*, CARLOS ÁLVAREZ, MD*, MARCELA GRANADOS, MD, CARLOS ACOSTA, MD, ARTURO ARIAS, MD, LUIS H. ATEHORTÚA, MD, RUBÉN CAMARGO, MD, MARTÍN CARVAJAL, MD, GISELA DE LA ROSA, MD, JULIO DURÁN, MD, JUAN L. ECHEVERRI, MD, BLADIMIR GIL, MD, CARLOS HURTADO, MD, ERNESTO MARTÍNEZ, MD, CARLOS REBOLLEDO, MD, CARLOS SAAVEDRA, MD, JULIO SANDOVAL, MD, JULIO VELANDIA, MD, JOSÉ A. VÉLEZ, MD, JUAN D. VÉLEZ, MD, y representantes de los comités de la Asociación Colombiana de Medicina Intensiva y Cuidado Intensivo (AMCI) y la Asociación Colombiana de Infectología (ACIN).

Palabras clave: sepsis, conferencias para el desarrollo de consenso, infección.

Nota: por considerarlo de interés para los cirujanos publicamos el presente resumen ejecutivo del Consenso Colombiano en Sepsis elaborado por la Asociación Colombiana de Medicina Intensiva y Cuidado Intensivo (AMCI) y la Asociación Colombiana de Infectología (ACIN) en cabeza del grupo operativo.

Abreviaturas empleadas a lo largo del texto

ACCP	<i>American College of Chest Physicians</i>
ACIN	Asociación Colombiana de Infectología
AMCI	Asociación Colombiana de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo
CAP	catéter de arteria pulmonar
CCS	Consenso Colombiano en Sepsis
CMV	citomegalovirus
DAA	drotrecogín alfa activado
ECC	estudios clínicos controlados
EPO	eritropoyetina recombinante
FRA	falla renal aguda
GRE	glóbulos rojos empacados
HBPM	heparina de bajo peso molecular
HNF	heparina no fraccionada
HVVC	hemofiltración veno-venosa continua
IAM	infarto agudo de miocardio

IAR	insuficiencia adrenal relativa
IgIV	inmunoglobulinas intravenosas
IRA	insuficiencia respiratoria aguda
IRC	insuficiencia renal crónica
LCR	líquido cefalorraquídeo
NAC	neumonía adquirida en la comunidad
PAM	presión arterial media
PCR	proteína C reactiva
PEEP	presión positiva al final de la espiración
PIRO	<i>predisposition, infection, response and organ dysfunction</i>
PVC	presión venosa central
RM	resonancia magnética
SCCM	<i>Society of Critical Care Medicine</i>
SDRA	síndrome de dificultad respiratoria aguda
SFOM	escala de falla orgánica múltiple
SIRS	síndrome de respuesta inflamatoria sistémica
SvO ₂	saturación venosa central de O ₂
TC	tomografía computarizada
TEV	tromboembolismo venoso
TRR	terapias de remplazo renal
TRRC	terapias de remplazo renal continuo
UCI	unidad de cuidado intensivo
US	ultrasonido
VIH	virus de la inmunodeficiencia humana
VNI	ventilación no invasiva

* Grupo operativo consenso colombiano en sepsis.

Fecha de recibo: Julio 10 de 2006
Fecha de aprobación: Julio 31 de 2006

Introducción

La sepsis, sepsis severa y el choque séptico tienen una incidencia alta y conllevan a una alta mortalidad, morbilidad y costos. Es por esto que la AMCI y la ACIN decidieron realizar un consenso de diagnóstico y tratamiento de sepsis con los siguientes *tres objetivos fundamentales*:

- Actualizar las recomendaciones de diagnóstico y manejo de sepsis (2004-2006).
- Aplicar las recomendaciones para el diagnóstico y manejo de pacientes con sepsis de acuerdo el sistema de salud de Colombia.
- Promover la implementación de las recomendaciones en la práctica clínica y la investigación a nivel local y nacional en sepsis.

Este consenso es de alta prioridad, y por lo tanto, requiere una evaluación que siga la metodología de la “medicina basada en evidencia” para dirigir así la práctica clínica en los pacientes con sepsis. La AMCI y la ACIN comisionaron un panel de expertos, con la tarea de producir un consenso basado en la evidencia que tuviese relevancia clínica. El consenso está dirigido a una audiencia amplia, ubicada en diferentes campos: medicina general, cuidado intensivo, infectología, neumología, médicos de urgencias, anestesiología, medicina interna, cirugía, enfermería, terapia respiratoria, fisioterapia, oncología, medicina de trasplantes y demás personal de salud involucrado en el cuidado de pacientes con sepsis.

Los tópicos seleccionados para el consenso incluyen siete grupos grandes: (1) terapia de soporte; (2) diagnóstico de sepsis y control de la infección; (3) medidas terapéuticas específicas; (4) medidas generales y preventivas; (5) pacientes inmunocomprometidos y poblaciones especiales con sepsis; (6) protocolos en sepsis.

La definición adoptada por el Consenso Colombiano de Sepsis es la propuesta por American College of Chest Physicians (ACCP) y Society of Critical Care Medicine (SCCM) en 1992 ^{(4)Specialty}, después de su conferencia de consenso en 1991. La definición de sepsis es la presencia del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) asociada a infección; sepsis severa es cuando adicionalmente se asocia con disfunción orgánica, hipoperfusión, o hipotensión; y choque séptico cuando la sepsis se asocia con hipotensión arterial a pesar de

la reposición adecuada de fluidos. Sin embargo, evidenciaron las deficiencias de las definiciones actuales y sugirieron adicionar una lista de síntomas y signos de sepsis que pueden reflejen mejor la respuesta clínica a la infección.

Graduación de las recomendaciones

Las recomendaciones fueron graduadas y catalogadas utilizando la escala recomendada por la ACCP en febrero de este año.

Consenso de sepsis

El manejo efectivo de sepsis severa y choque séptico requiere reanimación, terapia antimicrobiana, drenaje del foco de infección, monitoreo, medidas específicas, medidas de soporte.

Manejo de líquidos

Recomendación de las metas hemodinámicas en la resucitación inicial

- Las metas de reanimación deben ser logradas en las primeras 6 horas y mantenidas durante de las primeras 24 horas (Nivel 1A):
 - Presión venosa central (PVC): 8-12 mmHg
 - Presión arterial media (PAM) \geq 65 mmHg
 - Gasto urinario $>$ 0.5 cc/kg/hora
 - Saturación venosa central de O₂ (SvO₂) \geq 70%

Recomendación sobre el uso de líquidos en la reanimación inicial

- El uso de líquidos intravenosos está recomendado como terapia inicial en pacientes en los que se demuestra compromiso de la perfusión tisular (Nivel 1A).

Recomendación sobre la administración de líquidos en la reanimación inicial

- El uso de bolos rápidos repetidos de líquidos intravenosos está recomendado en pacientes con compromiso de la perfusión tisular. Para ajustar el volumen a administrar debe evaluarse la presión

arterial, la perfusión tisular y el desarrollo de edema pulmonar. (Nivel 1A).

Recomendación sobre el uso de cristaloides y coloides incluyendo la albúmina

- No hay evidencia que demuestre el beneficio del uso de cristaloides o coloides como soporte preferencial. Sin embargo, el grupo consenso sugiere el uso de cristaloides debido a su disponibilidad, costo y bajos efectos adversos (Nivel 1A).

Recomendación sobre el uso de bicarbonato

- No se recomienda el uso de bicarbonato para corregir el pH en situaciones de lacto-acidosis (Nivel 1B).
- Se debe considerar la administración de bicarbonato en pacientes que permanezcan con $\text{pH} < 7.1$, después de haber corregido las variables ventilatorias y en quienes persista la inestabilidad hemodinámica (Nivel 1B).

Recomendación sobre la monitoría con catéter de arteria pulmonar (CAP)

- El catéter de arteria pulmonar es una herramienta diagnóstica y de monitoría del paciente crítico, por lo tanto, su utilidad y/o riesgo no deberá evaluarse basándose en los resultados o desenlaces finales de los pacientes sépticos (Nivel 1C).
- Se sugiere el uso de monitorización con catéter de la arteria pulmonar ante la duda diagnóstica (choque hiperdinámico o hipodinámico) y/o no respuesta a la reanimación, en caso de no disponer de otro método para su evaluación (como eco cardiografía) y en aquellos pacientes sépticos con cardiopatía o con síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) (Nivel 2C).

Vasopresores

Recomendación del uso de vasopresores

- Se recomienda iniciar vasopresores cuando, a pesar de un adecuado remplazo de volumen (PVC/ 8 a 12

mmHg si no está en ventilación mecánica o PVC/ 12 a 15 mmHg si está en ventilador), no se consigue mantener la PAM > 65 mmHg (Nivel 1B).

Recomendaciones sobre el manejo de vasopresores

- Se recomienda el uso de soporte adrenérgico para mejorar la hipotensión en pacientes con choque séptico (Nivel 1C).
- Se recomienda el uso de vasopresores en pacientes que, después de un adecuado manejo volumétrico, no hayan alcanzado las metas de reanimación (Nivel 1C).

Recomendación sobre el uso de norepinefrina o dopamina como primera elección

- Se recomienda el uso de norepinefrina o dopamina como primera línea en la hipotensión en choque séptico (Nivel 1B).
- Se sugiere el uso de norepinefrina como un vasopresor potente para revertir la hipotensión en choque séptico, pero los estudios son limitados (Nivel 2B).

Recomendaciones sobre el uso de dopamina a dosis bajas

- La infusión de dopamina a dosis bajas como protector renal ($< 5 \frac{1}{4}$ g/kg/min), no altera el curso de la falla renal aguda, por lo tanto, no está justificado su uso (Nivel 1A).

Inotrópicos

Recomendación acerca del agente inotrópico de elección

- El soporte inotrópico con *dobutamina*, puede ser requerido por el paciente con choque séptico, especialmente cuando continúa con gasto cardíaco bajo, a pesar de una adecuada reanimación con fluidos, o

cuando hay depresión miocárdica séptica severa o disfunción miocárdica preexistente. Si es necesario usarlo, podría combinarse con terapia vasopresora, incluso en presencia de presión arterial baja (Nivel 1B).

Recomendación sobre el uso de valores supranormales del aporte de oxígeno

- No hay estudios que sustenten los valores supranormales en los pacientes sépticos, por lo tanto, esta estrategia de reanimación no se puede recomendar (Nivel 1A).

Ventilación mecánica

Recomendaciones sobre el uso de ventilación no-invasiva

- La VNI empleada en pacientes con sepsis e IRA, es útil al reducir la intubación endotraqueal y la mortalidad a corto plazo en pacientes que no requieran intubación endotraqueal inmediata dependiendo del tipo y evolución del desorden subyacente (Nivel 2B). Sin embargo, la VNI no debe demorar la intubación temprana cuando esté claramente indicada (Nivel 2B).

Recomendaciones sobre el uso de ventilación en mortalidad

- Se recomienda el uso de ventilación mecánica para disminuir la mortalidad en pacientes sépticos que se presentan con falla respiratoria aguda (Nivel 1B).

Recomendación del uso de volúmenes bajos

- La estrategia ventilatoria de bajos volúmenes corrientes (con volumen corriente bajo: 6 ml/kg) que limita la presión de la vía aérea (presión meseta <30 cm H₂O) se recomienda en el manejo del paciente con falla respiratoria asociada a sepsis (Nivel 1A).

Recomendación del uso de protocolos de retiro de la ventilación mecánica

- Se recomienda el uso de protocolos de discontinuación para limitar el tiempo de ventilación mecánica (Nivel 1A).

Diagnóstico de la infección en sepsis

Recomendaciones sobre estudios de laboratorio en pacientes con sepsis

- Se recomienda realizar estudios diagnósticos de imaginología y obtención de muestras de sitios probables de la infección de manera rápida, con el fin de determinar la fuente de la infección y el agente causal (Nivel 1C).
- En caso de que el paciente esté muy inestable y no se le puedan realizar procedimientos invasivos o no pueda ser transportado fuera de la UCI, puede recurrirse a estudios tales como el ultrasonido (US) (Nivel 2C).
- No se recomienda el uso rutinario de marcadores biológicos (PCR, procalcitonina, TREM) para diagnóstico o seguimiento de sepsis, sepsis severa o choque séptico (Nivel 1B). Sin embargo, estos métodos pueden tener utilidad en un futuro cercano.

Recomendaciones sobre el uso de estudios microbiológicos en sepsis

- Se recomienda obtener cultivos de sangre y de otras secreciones corporales, orina, LCR, heridas o secreciones respiratorias. Lo más recomendado es tomar muestras de colecciones intraabdominales por métodos percutáneos. Éstas deben ser obtenidas antes de iniciar los antibióticos y de acuerdo con la situación clínica del paciente (Nivel 1B).
- Se recomienda obtener dos (máximo tres) juegos de hemocultivos apropiados antes de iniciar la terapia antimicrobiana empírica. Uno de éstos debe ser percutáneo y otro a través de cada vía de acceso

vascular, a menos que esta vía haya sido insertada recientemente (< 48 horas).

Terapia antimicrobiana

Recomendaciones de cuándo iniciar terapia antimicrobiana

- Se recomienda iniciar la terapia antimicrobiana lo más pronto posible, preferiblemente una vez obtenidas las muestras para los cultivos respectivos. Sin embargo, la obtención apropiada de métodos diagnósticos no debe ser un obstáculo para iniciar la terapia antibiótica (Nivel 1A).

Recomendaciones sobre el tipo de terapia antimicrobiana

- Se recomienda iniciar terapia empírica temprana de amplio espectro, que incluya uno o más medicamentos con actividad contra los patógenos bacterianos más probables de acuerdo con el contexto clínico del paciente, y que tengan buena penetración a los presuntos focos de la sepsis (Nivel 1C).
- La elección de los medicamentos antimicrobianos debe ser guiada por los patrones de susceptibilidad de los microorganismos en la comunidad y en cada hospital (Nivel 1B).

Recomendaciones de cómo modificar la terapia antimicrobiana

- Se recomienda evaluar el régimen antimicrobiano después de 48 a 72 horas, según los datos clínicos, microbiológicos y de susceptibilidad obtenidos, para enfocar la terapia antimicrobiana hacia un espectro más reducido (Nivel 1B). Con esto se busca disminuir el desarrollo de resistencia, reducir toxicidad y evitar costos innecesarios.
- Si se determina que el síndrome clínico es debido a causas no infecciosas, la terapia antibiótica se debe

descontinuar para así minimizar el desarrollo de patógenos resistentes y sobreinfección con otros gérmenes (Nivel 1B).

Recomendación acerca de la duración de la terapia antimicrobiana

- Se recomienda utilizar terapia antimicrobiana por lo menos durante 7 a 14 días, con variaciones en algunas situaciones específicas (Nivel 1C).

Recomendación sobre el uso de monoterapia y terapia combinada

- Se recomienda el uso de terapia combinada empírica, pero una vez identificado el patógeno se debe suspender antibióticos que no adicionen algún cubrimiento antimicrobiano. Terapia antimicrobiana combinada está recomendada en pacientes inmunocompetentes con sospecha o evidencia de sepsis (con bacteremia o neumonía) por *P. aeruginosa* (Nivel 1B).

Recomendación sobre el uso empírico de antifúngicos o antivirales

- El uso de terapia empírica antifúngica o antiviral no está recomendada en los pacientes con sepsis. Sin embargo, terapia empírica antifúngica puede estar justificada en un grupo selecto de pacientes sépticos con alto riesgo de candidiasis invasiva (Nivel 1C).

Control del foco de infección

Recomendación de sobre evaluación del foco infeccioso

- Se recomienda utilizar, en lo posible, métodos de imagenología, tales como TC, US y RM, que permitan establecer o confirmar el foco causante de la sepsis. Éstos también ayudan en la toma de decisión sobre el mejor abordaje terapéutico (Nivel 1C).

Recomendaciones sobre el control o erradicación del foco infeccioso

- Recomendamos utilizar intervenciones dirigidas a controlar el foco infeccioso según el sitio de origen de la sepsis (Nivel 1C).

Recomendaciones acerca del tiempo en control del foco

- Una vez ha sido identificado un foco de infección como la causa de sepsis, y éste es susceptible de ser controlado, se recomienda su control lo más rápidamente posible. El foco infeccioso debe ser adecuadamente manejado con medidas de control de la fuente de infección, después de la resucitación inicial. Este es el caso de los abscesos intraabdominales, perforación de víscera hueca, colangitis o isquemia mesentérica. Si las vías de acceso vascular son la fuente presuntiva de la sepsis, éstas deben ser removidas rápidamente después de establecer otro acceso vascular (Nivel 1C).

Medidas específicas

Control de la glucemia

Recomendaciones sobre el control de la glucemia

- Se recomienda controlar la hiperglicemia en pacientes con sepsis, con infusión continua de insulina (Nivel 1B).
- Cuando se inicie infusión de insulina se debe asegurar un aporte de glucosa IV continuo, o nutrición enteral o parenteral total, para disminuir el riesgo de hipoglicemia (Nivel 1B).

Recomendación sobre el nivel de glicemia recomendado

- El nivel de glicemia recomendado debe ser menor de 150 mg/dL, valores superiores obligan a emplear

insulina intravenosa, evitando episodios de hipoglicemia (Nivel 1B).

Esteroides en sepsis

Recomendaciones sobre la utilidad e interpretación de las pruebas de función adrenal para guiar el manejo con corticosteroides

- Si no se cuenta con pruebas de función adrenal, puede utilizarse la respuesta hemodinámica del paciente a los corticosteroides como una forma para guiar el tratamiento (Nivel 1A).
- Cuando se cuenta con pruebas de función adrenal, la medición del nivel de cortisol basal de 25 μ g/dL define el diagnóstico de insuficiencia adrenal en pacientes con choque séptico (Nivel 2B).
- El uso de una prueba rápida de estimulación con 250 μ g de corticotropina (ACTH) IV con la medición del "max para clasificar los pacientes como respondedores y no respondedores, también permite guiar la terapia con corticosteroides. Sin embargo, esta prueba se considera opcional, y la espera de sus resultados no debe retrasar la administración de corticosteroides cuando estén indicados (Nivel 2B).

Recomendaciones sobre el uso de corticosteroides

- Todo paciente con choque séptico que, a pesar de una adecuada reposición de líquidos, continúe dependiendo de tratamiento vasopresor debe ser estudiado para insuficiencia adrenal relativa. La terapia con corticosteroides debe ser iniciada tan pronto como esta disfunción adrenal sea sospechada (Nivel 1A).
- En pacientes con choque séptico que, a pesar de una adecuada reposición de líquidos, permanecen dependientes de terapia vasopresora, se recomiendan dosis bajas de corticosteroides, hidrocortisona 200-300 mg/día en tres o cuatro dosis divididas o en infusión continua (Nivel 1A).

- El tiempo de tratamiento debe ser de 5 a 7 días o mientras el paciente permanezca con vasopresores (Nivel 1A).
- No se recomienda el uso de corticosteroides a dosis altas (30 mg/kg) por un período corto (24 a 48 horas) porque pueden aumentar la morbi-mortalidad (Nivel 1A).

Recomendaciones sobre el corticosteroide ideal y la adición de un mineralocorticoide

- La hidrocortisona debe ser el corticosteroide de elección en pacientes con choque séptico (Nivel 1A). La adición de un mineralocorticoide tipo fludrocortisona se considera opcional (Nivel 2A).

Proteína C activada en sepsis

Recomendaciones sobre el uso y riesgos del drotrecogin alfa

- Se recomienda el uso de drotrecogin alfa activado o proteína C activada en pacientes con sepsis severa (dos o más órganos comprometidos) y con APACHE II > 25 en los que no existan contraindicaciones para su uso (Nivel 1A).
- No se recomienda el uso de DAA en pacientes con sepsis severa (con un órgano disfuncional) y un APACHE II < 25 (Nivel 1A).

Inmunoglobulinas en sepsis

Recomendación sobre el uso de inmunoglobulina intravenosa

- No se recomienda el uso de inmunoglobulinas policlonales en el tratamiento de sepsis severa o choque séptico (Nivel 2C).

Recomendación sobre una infección específica que se beneficie del uso de inmunoglobulina intravenosa

- Se sugiere usar inmunoglobulina enriquecida en el tratamiento de la sepsis de origen abdominal (Nivel 2B).

Terapia de remplazo renal en sepsis

Recomendación sobre el uso de TRR

- En pacientes sépticos, se recomienda la TRR en presencia de sobrecarga de volumen, hipercalemia, acidosis metabólica y signos y síntomas de uremia (Nivel 1C).

Recomendación para el uso de otras terapias de remplazo renal

- No se recomienda el uso de TRR para otros eventos diferentes a la FRA (Nivel 2A).

Recomendación sobre el uso de los varios métodos de TRR

- No hay diferencias entre los diferentes métodos de TRR en pacientes sépticos (Nivel 1B).

Uso de profilaxis antiulcerosa en el paciente séptico

Recomendación del uso de la terapia antiulcerosa

- Se recomienda el uso de profilaxis antiulcerosa en todo paciente con sepsis severa y choque séptico (Nivel 1A).

Recomendación del medicamento ideal para la terapia antiulcerosa

- Para la profilaxis antiulcerosa se recomienda el uso de bloqueadores H2 (ranitidina o famotidina) (Nivel 1A).

Transfusión y uso de hemoderivados

Recomendaciones sobre el manejo transfusional

- En pacientes con sepsis, y en ausencia de enfermedad coronaria significativa o sangrado activo,

se recomienda transfundir glóbulos rojos sólo cuando la hemoglobina sea < 7 g/dL (Nivel 1A).

- En pacientes con sepsis severa y choque séptico, en las primeras 6 horas de manejo, se recomienda transfundir para llevar la Hb a >10 g/dL si la SvO₂ $<70\%$ y se ha corregido la hipovolemia y la hipotensión (Nivel 1A).
- Se recomienda la administración de plasma fresco congelado (10-15 ml/kg) en los pacientes sépticos que cursan con alteración demostrada de los factores de coagulación, demostrada mediante anomalías de los tiempos de coagulación y que presentan sangrado activo o están siendo preparados para procedimientos quirúrgicos o invasivos (Nivel 1C).
- En pacientes sépticos se recomienda la transfusión de plaquetas cuando: (1) las plaquetas son < 5.000 /mm³; (2) están entre 5.000 y 50.000/mm³ y el paciente está sangrando o tiene riesgo inminente de sangrado (ej.: presencia de petequias, en el examen clínico); (3) plaquetas >50.000 /mm³ como preparación para procedimiento quirúrgico o invasivo (Nivel 1C).

Recomendación del uso de eritropoyetina (EPO)

- Con base en la literatura disponible y relevante el uso profiláctico o terapéutico de EPO en los pacientes sépticos no está recomendado como terapia de primera línea; se requiere mayor investigación en este campo (Nivel 1C).

Sedación y analgesia en pacientes sépticos

Recomendación sobre el uso de sedación y analgesia

- No hay evidencia en la literatura para recomendar el uso de un agente sedante específico sobre los demás, ya que hasta el momento ninguno ha logrado influir en el pronóstico de pacientes con sepsis que requieran sedación (Nivel 2B).

Recomendación de la sedante o analgésico de elección

- No existe evidencia en la literatura para usar un agente analgésico opiode específico en pacientes con sepsis (Nivel 2C).

Recomendación del uso de protocolos para el manejo de sedación y analgesia

- El uso de protocolos para la titulación de agentes sedantes y analgésicos orientados hacia la consecución de metas clínicas, así como la interrupción diaria de estos medicamentos, disminuye el tiempo de ventilación mecánica, la estancia en la UCI y en el hospital en pacientes con sepsis en ventilación mecánica (Nivel 1A).

Recomendación sobre el monitoreo de la sedación y analgesia

- Se recomienda establecer metas para alcanzar una óptima sedación y analgesia, utilizando escalas previamente validadas en pacientes con sepsis que se encuentran en ventilación mecánica (Nivel 1B).

Recomendación acerca del uso de miorrelajantes

- En los pacientes con sepsis, el uso de agentes relajantes musculares se deberá evitar hasta donde sea posible. No existe evidencia en la literatura para usar los relajantes con una indicación específica (Nivel 1B).

Profilaxis de tromboembolismo venoso en sepsis

Recomendación sobre el uso de profilaxis del tromboembolismo venoso

- Recomendamos utilizar profilaxis de TEV en todos los sépticos, porque la frecuencia de TEV en

UCI es alta sin profilaxis, y los riesgos derivados de la profilaxis son mínimos (Nivel 1A).

Recomendación de una medicación ideal para prevenir tromboembolismo

- La evidencia existente hasta el momento no permite hacer diferencias en claros beneficios clínicos entre heparina no fraccionada y heparina de bajo peso molecular (Nivel 1B).

Recomendación de profilaxis de tromboembolismo con métodos no farmacológicos

- En pacientes con alto riesgo de sangrado, se recomienda el uso de métodos mecánicos hasta que el riesgo de sangrado disminuya; en ese momento se debe considerar el uso de profilaxis farmacológica (Nivel 1C).
- En pacientes con muy alto riesgo de TEV o con varios factores de riesgo podría considerarse la combinación de profilaxis farmacológica y profilaxis mecánica con compresión neumática intermitente (Nivel 1C).

Soporte nutricional en el paciente séptico

Recomendaciones sobre la administración del soporte nutricional

- El soporte nutricional debe administrarse cuando el paciente no esté en estado de choque y cuando lo tolere, pero no existe evidencia que demuestre que el soporte nutricional mejore la sobrevida en pacientes sépticos (Nivel 2C).

Recomendaciones sobre la ruta preferida de administración del soporte nutricional

- En pacientes con sepsis severa y choque séptico adecuadamente reanimados, con tracto

gastrointestinal funcional, se recomienda el uso de nutrición enteral (Nivel 1C).

- En pacientes con sepsis severa y choque séptico no se recomienda el uso de inmunonutrición suplementada con arginina (Nivel 1A).

Limitación del soporte vital

Recomendación de cuándo limitar el soporte terapéutico

- Sugerimos al grupo de salud a cargo del paciente discutir y comunicar con frecuencia al paciente o sus responsables legales la severidad de la enfermedad, las opciones terapéuticas y la posible futilidad de los tratamientos (Nivel 2C).

Recomendación de quién decide limitar el soporte terapéutico

- Sugerimos involucrar al paciente o a las personas legalmente responsables de los pacientes para que, junto con el personal de la salud tratante, tomen la decisión de limitar el soporte terapéutico (Nivel 2C).

Sepsis en poblaciones especiales: inmunocomprometidos, VIH/sida, cáncer y postransplantados

Recomendación del cubrimiento empírico con antibióticos de amplio espectro

- El paciente inmunocomprometido difiere en términos del posible patógeno que puede causar sepsis severa o choque séptico, incluyendo bacterias inusuales y hongos que pueden tener susceptibilidades únicas a antibióticos, y que requieren tratamientos muy específicos. Sin embargo, se recomienda el uso de antimicrobianos de amplio espectro mientras se obtienen los resultados de cultivos (Nivel 1C).

Recomendaciones sobre la terapia antifúngica

- Como tratamiento empírico en fiebre y neutropenia: de acuerdo con el estado clínico y posibles contraindicaciones, recomendamos usar anfotericina B, fluconazol, caspofungina (Nivel 1A).
- En aspergilosis invasiva se recomienda el uso de voriconazole (Nivel 1A).
- En candidiasis diseminada aguda recomendamos usar anfotericina B, fluconazol, caspofungina (Nivel 1A).

Recomendación sobre la terapia empírica antiviral

- No se recomienda la terapia empírica antiviral en pacientes inmunocomprometidos (Nivel 1C).

Recomendaciones sobre el uso de factor estimulante de colonias de granulocitos y el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos

- En pacientes neutropénicos febriles podrían utilizarse los factores estimulantes de colonias (Nivel 2C). Sin neutropenia no puede recomendarse el uso de factores estimulantes de colonias (Nivel 1C).

Protocolos para el manejo de sepsis

Recomendación acerca del uso de protocolos en la práctica clínica

- Recomendamos usar protocolos basados en estudios originales y posterior validación e implementación en la práctica clínica. La aplicación de un protocolo ge-

neral para el manejo de la sepsis es sugerido, a pesar de la falta de evidencia.

Recomendaciones de diseminación y estrategias de implementación

- Para mejorar la aplicación de las guías para el tratamiento adecuado de la sepsis, sugerimos utilizar recursos dedicados a desarrollar material educativo y mensajes computarizados con recordatorios.
- Sugerimos incluir un número limitado de recursos para reuniones educacionales, auditoría y retroalimentación, o visitas educacionales. Estas recomendaciones son generalmente factibles, aceptables y potencialmente pueden ser en bajo costo. También sugerimos utilizar materiales dirigidos a la distribución de material educativo.

Agradecimientos

Estamos profundamente agradecidos con nuestros revisores externos: Dr. Antonio Anzueto, Dr. Marc Chalaby, Dr. Alejandro Jiménez, Dr. Kelly Echevarría, Dr. Edgar Celis, Dr. Marco A. Perafán y la licenciada María E. González. Queremos también expresar nuestra gratitud a nuestro corrector de estilo y editor médico el Dr. Diego Roselli y a nuestra bibliotecóloga Lic. Paola Laverde.

Nota:

El presente es un resumen ejecutivo del Primer Consenso Colombiano de Sepsis. El documento en extenso, con las bibliografías referenciadas, ha sido publicado recientemente por la AMCI y la ACIN.

Referencias

1. ANGUS DC, LINDE-ZWIRBLE WT, LIDICKER J, CLERMONT G, CARCILLO J, PINSKY MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001; 29:1303-10.
2. MARTIN GS, MANNINO DM, EATON S, MOSS M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003; 348: 1546-1554.
3. JAIMES F, GARCES J, CUERVO J, RAMÍREZ F, RAMÍREZ J, VARGAS A, *et al.* The systemic inflammatory response syndrome (SIRS) to identify infected patients in the emergency room. *Intensive Care Med* 2003; 29: 1368-1371.
4. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992; 20: 864-874.
5. DELLINGER RP, CARLET JM, MASUR H, GERLACH H, CALANDRA T, COHEN J, *et al.* Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004; 32: 858-873.
6. RIVERS E, NGUYEN B, HAVSTAD S, RESSLER J, MUZZIN A, KNOBLICH B, *et al.* Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001; 345: 1368-1377.
7. 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: 1928-1948.
8. 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: 1637-1642.
9. SUGERMAN HJ, DIACO JF, POLLOCK TW, MILLER LD. Physiologic management of septicemic shock in man. *Surg Forum* 1971; 22: 3-5.
10. NELSON AH, FLEISHER LA, ROSENBAUM SH. Relationship between postoperative anemia and cardiac morbidity in high-risk vascular patients in the intensive care unit. *Crit Care Med* 1993; 21: 860-866.
11. 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: 134-138.
12. BERKENSTADT H, MARGALIT N, HADANI M, FRIEDMAN Z, SEGAL E, VILLA Y, *et al.* Stroke volume variation as a predictor of fluid responsiveness in patients undergoing brain surgery. *Anesth Analg* 2001; 92: 984-989.
13. MICHARD F, TEBOUL JL. Predicting fluid responsiveness in ICU patients: a critical analysis of the evidence. *Chest* 2002; 121: 2000-2008.
14. Human albumin administration in critically ill patients: systematic review of randomised controlled trials. Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers. *BMJ* 1998; 317: 235-240.
15. CHOI PT, YIP G, QUINONEZ LG, COOK DJ. Crystalloids vs. colloids in fluid resuscitation: a systematic review. *Crit Care Med* 1999; 27: 200-210.
16. WILKES MM, NAVICKIS RJ. Patient survival after human albumin administration. A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2001; 135: 149-164.
17. COOK D, GUYATT G. Colloid use for fluid resuscitation: evidence and spin. *Ann Intern Med* 2001; 135: 205-208.
18. SCHIERHOUT G, ROBERTS I. Fluid resuscitation with colloid or crystalloid solutions in critically ill patients: a systematic review of randomised trials. *BMJ* 1998; 316: 961-964.
19. RACKOW EC, FALK JL, FEIN IA, SIEGEL JS, PACKMAN MI, HAUPT MT, *et al.* Fluid resuscitation in circulatory shock: a comparison of the cardiorespiratory effects of albumin, hetastarch, and saline solutions in patients with hypovolemic and septic shock. *Crit Care Med* 1983; 11: 839-850.
20. VINCENT JL, DUBOIS MJ, NAVICKIS RJ, WILKES MM. Hypoalbuminemia in acute illness: is there a rationale for intervention? A meta-analysis of cohort studies and controlled trials. *Ann Surg* 2003; 237: 319-334.
21. FINFER S, BELLOMO R, BOYCE N, FRENCH J, MYBURGH J, NORTON R. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med* 2004; 350: 2247-2256.
22. FINFER S, NORTON R, BELLOMO R, BOYCE N, FRENCH J, MYBURGH J. The SAFE study: saline vs. albumin for fluid resuscitation in the critically ill. *Vox Sang* 2004; 87 Suppl 2:123-131.
23. FORSYTHE SM, SCHMIDT GA. Sodium bicarbonate for the treatment of lactic acidosis. *Chest* 2000; 117: 260-267.
24. COOPER DJ, WALLEY KR, WIGGS BR, RUSSELL JA. Bicarbonate does not improve hemodynamics in critically ill patients who have lactic acidosis. A prospective, controlled clinical study. *Ann Intern Med* 1990; 112: 492-498.
25. MATHIEU D, NEVIERE R, BILLARD V, FLEYFEL M, WATTEL F. Effects of bicarbonate therapy on hemodynamics and tissue oxygenation in patients with lactic acidosis: a prospective, controlled clinical study. *Crit Care Med* 1991; 19: 1352-1356.
26. MIMOZ O, RAUSS A, REKIK N, BRUN-BUISSON C, LEMAIRE F, BROCHARD L. Pulmonary artery catheterization in critically ill patients: a prospective analysis of outcome changes associated with catheter-prompted changes in therapy. *Crit Care Med* 1994; 22: 573-579.
27. TUCHSCHMIDT J, SHARMA OP. Impact of hemodynamic monitoring in a medical intensive care unit. *Crit Care Med* 1987; 15: 840-843.
28. YU M, LEVY MM, SMITH P, TAKIGUCHI SA, MIYASAKI A, MYERS SA. Effect of maximizing oxygen delivery on morbidity

- and mortality rates in critically ill patients: a prospective, randomized, controlled study. *Crit Care Med* 1993; 21: 830-838.
29. RHODES A, CUSACK RJ, NEWMAN PJ, GROUNDS RM, BENNETT ED. A randomised, controlled trial of the pulmonary artery catheter in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2002; 28: 256-264.
 30. YU DT, PLATT R, LANKEN PN, BLACK E, SANDS KE, SCHWARTZ JS, *et al.* Relationship of pulmonary artery catheter use to mortality and resource utilization in patients with severe sepsis. *Crit Care Med* 2003; 31: 2734-2741.
 31. HARVEY S, HARRISON DA, SINGER M, ASHCROFT J, JONES CM, ELBOURNE D, *et al.* Assessment of the clinical effectiveness of pulmonary artery catheters in management of patients in intensive care (PAC-Man): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 472-477.
 32. SANDHAM JD, HULL RD, BRANT RF, KNOX L, PINEO GF, DOIG CJ, *et al.* A randomized, controlled trial of the use of pulmonary-artery catheters in high-risk surgical patients. *N Engl J Med* 2003; 348: 5-14.
 33. BONE RC, BALK RA, CERRA FB, DELLINGER RP, FEIN AM, KNAUS WA, *et al.* Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* 1992; 101: 1644-1655.
 34. ANNANE D, BELLISSANT E, CAVAILLON JM. Septic shock. *Lancet* 2005; 365: 63-78.
 35. ANNANE D, SEBILLE V, CHARPENTIER C, BOLLAERT PE, FRANCOIS 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: 862-871.
 36. VINCENT JL, GERLACH H. Fluid resuscitation in severe sepsis and septic shock: an evidence-based review. *Crit Care Med* 2004; 32 (11 Suppl): S451-454.
 37. RHODES A, BENNETT ED. Early goal-directed therapy: an evidence-based review. *Crit Care Med* 2004; 32 (11 Suppl): S448-450.
 38. DELLINGER RP, CARLET JM, MASUR H, GERLACH H, CALANDRA T, COHEN J, *et al.* Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 2004; 30: 536-555.
 39. BEALE RJ, HOLLENBERG SM, VINCENT JL, PARRILLO JE. Vasopressor and inotropic support in septic shock: an evidence-based review. *Crit Care Med* 2004; 32 (11 Suppl): S455-465.
 40. MARTIN C, VIVIAND X, LEONE M, THIRION X. Effect of norepinephrine on the outcome of septic shock. *Crit Care Med* 2000; 28: 2758-2765.
 41. MORIMATSU H, SINGH K, UCHINO S, BELLOMO R, HART G. Early and exclusive use of norepinephrine in septic shock. *Resuscitation* 2004; 62: 249-254.
 42. SAKR Y, REINHART K, VINCENT JL, SPRUNG CL, MORENO R, RANIERI VM, *et al.* Does dopamine administration in shock influence outcome? Results of the Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients (SOAP) Study. *Crit Care Med* 2006; 34: 589-597.
 43. FRIEDRICH JO, ADHIKARI N, HERRIDGE MS, BEYENE J. Meta-analysis: low-dose dopamine increases urine output but does not prevent renal dysfunction or death. *Ann Intern Med* 2005; 142: 510-524.
 44. DELLINGER RP. Cardiovascular management of septic shock. *Crit Care Med* 2003; 31: 946-955.
 45. LEDOUX D, ASTIZ ME, CARPATI CM, RACKOW EC. Effects of perfusion pressure on tissue perfusion in septic shock. *Crit Care Med* 2000; 28: 2729-2732.
 46. PARRILLO JE. Pathogenetic mechanisms of septic shock. *N Engl J Med* 1993; 328: 1471-1477.
 47. CUNNION RE, SCHAER GL, PARKER MM, NATANSON C, PARRILLO JE. The coronary circulation in human septic shock. *Circulation* 1986; 73: 637-644.
 48. SHOEMAKER WC, APPEL PL, KRAM HB, WAXMAN K, LEE TS. Prospective trial of supranormal values of survivors as therapeutic goals in high-risk surgical patients. *Chest* 1988; 94: 1176-1186.
 49. BOYD O, GROUNDS RM, BENNETT ED. A randomized clinical trial of the effect of deliberate perioperative increase of oxygen delivery on mortality in high-risk surgical patients. *JAMA* 1993; 270: 2699-2707.
 50. GATTINONI L, BRAZZI L, PELOSI P, LATINI R, TOGNONI G, PESENTI A, *et al.* A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients. SvO₂ Collaborative Group. *N Engl J Med* 1995; 333: 1025-1032.
 51. HAYES MA, TIMMINS AC, YAU EH, PALAZZO M, HINDS CJ, WATSON D. Elevation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patients. *N Engl J Med* 1994; 330: 1717-1722.
 52. YU M, BURCHELL S, HASANIYA NW, TAKANISHI DM, MYERS SA, TAKIGUCHI SA. Relationship of mortality to increasing oxygen delivery in patients > or = 50 years of age: a prospective, randomized trial. *Crit Care Med* 1998; 26: 1011-1019.
 53. KERN JW, SHOEMAKER WC. Meta-analysis of hemodynamic optimization in high-risk patients. *Crit Care Med* 2002; 30: 1686-1692.
 54. TOBIN MJ. Advances in mechanical ventilation. *N Engl J Med* 2001; 344: 1986-1996.
 55. GIROU E, BRUN-BUISSON C, TAILLE S, LEMAIRE F, BROCHARD L. Secular trends in nosocomial infections and mortality associated with noninvasive ventilation in patients with exacerbation of COPD and pulmonary edema. *JAMA* 2003; 290: 2985-2991.
 56. LIGHTOWLER JV, WEDZICHA JA, ELLIOTT MW, RAM FS. Non-invasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure resulting from exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003; 326: 185.
 57. KEENAN SP, SINUFF T, COOK DJ, HILL NS. Does noninvasive positive pressure ventilation improve outcome in acute

- hypoxemic respiratory failure? A systematic review. *Crit Care Med* 2004; 32: 2516-2523.
58. WYSOCKI M, TRIC L, WOLFF MA, MILLET H, HERMAN B. Noninvasive pressure support ventilation in patients with acute respiratory failure. A randomized comparison with conventional therapy. *Chest* 1995; 107: 761-768.
 59. MARTIN TJ, HOVIS JD, COSTANTINO JP, BIERMAN MI, DONAHOE MP, ROGERS RM, *et al*. A randomized, prospective evaluation of noninvasive ventilation for acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161 (3 Pt 1): 807-813.
 60. FERRER M, ESQUINAS A, LEÓN M, GONZÁLEZ G, ALARCÓN A, TORRES A. Noninvasive ventilation in severe hypoxemic respiratory failure: a randomized clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 1438-1444.
 61. CONFALONIERI M, POTENA A, CARBONE G, PORTA RD, TOLLEY EA, UMBERTO MEDURI G. Acute respiratory failure in patients with severe community-acquired pneumonia. A prospective randomized evaluation of noninvasive ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160 (5 Pt 1): 1585-1591.
 62. ANTONELLI M, CONTI G, BUFI M, COSTA MG, LAPPA A, ROCCO M, *et al*. Noninvasive ventilation for treatment of acute respiratory failure in patients undergoing solid organ transplantation: a randomized trial. *JAMA* 2000; 283: 235-241.
 63. HILBERT G, GRUSON D, VARGAS F, VALENTINO R, GBIKPI-BENISSAN G, DUPON M, *et al*. Noninvasive ventilation in immunosuppressed patients with pulmonary infiltrates, fever, and acute respiratory failure. *N Engl J Med* 2001; 344: 481-487.
 64. AURIANT I, JALLOT A, HERVE P, CERRINA J, LE ROY LADURIE F, FOURNIER JL, *et al*. Noninvasive ventilation reduces mortality in acute respiratory failure following lung resection. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1231-1235.
 65. KEENAN SP, POWERS C, MCCORMACK DG, BLOCK G. Noninvasive positive-pressure ventilation for postextubation respiratory distress: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 287: 3238-3244.
 66. RUBENFELD GD, CRAWFORD SW. Withdrawing life support from mechanically ventilated recipients of bone marrow transplants: a case for evidence-based guidelines. *Ann Intern Med* 1996; 125: 625-633.
 67. AZOULAY E, ALBERTI C, BORNSTAIN C, LELEU G, MOREAU D, RECHER C, *et al*. Improved survival in cancer patients requiring mechanical ventilatory support: impact of noninvasive mechanical ventilatory support. *Crit Care Med* 2001; 29: 519-525.
 68. MARINI JJ, SMITH TC, LAMB VJ. External work output and force generation during synchronized intermittent mechanical ventilation. Effect of machine assistance on breathing effort. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138: 1169-1179.
 69. International Consensus Conferences in Intensive Care Medicine: noninvasive positive pressure ventilation in acute Respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 283-291.
 70. ESTEBAN A, ANZUETO A, FRUTOS F, ALIA I, BROCHARD L, STEWART TE, *et al*. Characteristics and outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation: a 28-day international study. *JAMA* 2002; 287: 345-355.
 71. AMATO MB, BARBAS CS, MEDEIROS DM, MAGALDI RB, SCETTINO GP, LORENZI-FILHO G, *et al*. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1998; 338: 347-354.
 72. BROCHARD L, ROUDOT-THORAVAL F, ROUPIE E, DELCLAUX C, CHASTRE J, FERNÁNDEZ-MONDEJAR E, *et al*. Tidal volume reduction for prevention of ventilator-induced lung injury in acute respiratory distress syndrome. The Multicenter Trial Group on Tidal Volume reduction in ARDS. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1831-1838.
 73. STEWART TE, MEADE MO, COOK DJ, GRANTON JT, HODDER RV, LAPINSKY SE, *et al*. Evaluation of a ventilation strategy to prevent barotrauma in patients at high risk for acute respiratory distress syndrome. Pressure- and Volume-Limited Ventilation Strategy Group. *N Engl J Med* 1998; 338: 355-361.
 74. BROWER RG, SHANHOLTZ CB, FESSLER HE, SHADE DM, WHITE P, JR., WIENER CM, *et al*. Prospective, randomized, controlled clinical trial comparing traditional versus reduced tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome patients. *Crit Care Med* 1999; 27: 1492-1498.
 75. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *N Engl J Med* 2000; 342: 1301-1308.
 76. EICHACKER PQ, GERSTENBERGER EP, BANKS SM, CUI X, NATANSON C. Meta-analysis of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome trials testing low tidal volumes. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 1510-1514.
 77. PETRUCCI N, IACOVELLI W. Ventilation with smaller tidal volumes: a quantitative systematic review of randomized controlled trials. *Anesth Analg* 2004; 99: 193-200.
 78. MORAN JL, BERSTEN AD, SOLOMON PJ. Meta-analysis of controlled trials of ventilator therapy in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: an alternative perspective. *Intensive Care Med* 2005; 31: 227-235.
 79. ESTEBAN A, ALIA I, TOBIN MJ, GIL A, GORDO F, VALLVERDU I, *et al*. Effect of spontaneous breathing trial duration on outcome of attempts to discontinue mechanical ventilation. Spanish Lung Failure Collaborative Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 512-518.
 80. ELY EW, BAKER AM, DUNAGAN DP, BURKE HL, SMITH AC, KELLY PT, *et al*. Effect on the duration of mechanical ventilation of identifying patients capable of breathing spontaneously. *N Engl J Med* 1996; 335: 1864-1869.
 81. ESTEBAN A, ALIA I, GORDO F, FERNANDEZ R, SOLSONA JF, VALLVERDU I, *et al*. Extubation outcome after spontaneous breathing trials with T-tube or pressure support ventilation. The Spanish Lung Failure Collaborative Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156 (2 Pt 1): 459-465.

82. ESTEBAN A, ALIA I, TOBIN MJ, GIL A, GORDO F, VALLVERDU I, *et al.* Effect of spontaneous breathing trial duration on outcome of attempts to discontinue mechanical ventilation. Spanish Lung Failure Collaborative Group. *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine* 1999; 159: 512-518.
83. ESTEBAN A, ALIA I, GORDO F, FERNÁNDEZ R, SOLSONA JF, VALLVERDU I, *et al.* Extubation outcome after spontaneous breathing trials with T-tube or pressure support ventilation. The Spanish Lung Failure Collaborative Group.[erratum appears in *Am J Respir Crit Care Med* 1997 Dec; 156 (6): 2028]. *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine* 1997; 156 (2 Pt 1): 459-465.
84. KOLLEF MH, SHAPIRO SD, SILVER P, ST JOHN RE, PRENTICE D, SAUER S, *et al.* A randomized, controlled trial of protocol-directed versus physician-directed weaning from mechanical ventilation. *Crit Care Med* 1997; 25: 567-574.
85. MARELICH GP, MURIN S, BATTISTELLA F, INCIARDI J, VIERRA T, ROBY M. Protocol weaning of mechanical ventilation in medical and surgical patients by respiratory care practitioners and nurses: effect on weaning time and incidence of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2000; 118: 459-467.
86. SCHULTZ TR, LIN RJ, WATZMAN HM, DURNING SM, HALES R, WOODSON A, *et al.* Weaning children from mechanical ventilation: a prospective randomized trial of protocol-directed versus physician-directed weaning. *Respir Care* 2001; 46: 772-782.
87. BERCAULT N, WOLF M, RUNGE I, FLEURY JC, BOULAIN T. Intrahospital transport of critically ill ventilated patients: a risk factor for ventilator-associated pneumonia—a matched cohort study. *Crit Care Med* 2005; 33: 2471-2478.
88. GATTAS DJ, COOK DJ. Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis: health technology assessment in the ICU. *J Crit Care* 2003; 18: 52-58.
89. CHRIST-CRAIN M, JACCARD-STOLZ D, BINGISSER R, GENCAY MM, HUBER PR, TAMM M, *et al.* Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial. *Lancet* 2004; 363: 600-607.
90. CLEC'H C, FERRIERE F, KAROUBI P, FOSSE JP, CUPA M, HOANG P, *et al.* Diagnostic and prognostic value of procalcitonin in patients with septic shock. *Crit Care Med* 2004; 32: 1166-1169.
91. HANSSON LO, AXELSSON G, LINNE T, AURELIUS E, LINDQUIST L. Serum C-reactive protein in the differential diagnosis of acute meningitis. *Scand J Infect Dis* 1993; 25: 625-630.
92. VAN DER MEER V, NEVEN AK, VAN DEN BROEK PJ, ASSENDELFT WJ. Diagnostic value of C reactive protein in infections of the lower respiratory tract: systematic review. *Bmj* 2005; 331: 26.
93. YOUNG B, GLEESON M, CRIPPS AW. C-reactive protein: a critical review. *Pathology* 1991; 23: 118-124.
94. FRIEDMAN G, SILVA E, VINCENT JL. Has the mortality of septic shock changed with time. *Crit Care Med* 1998; 26: 2078-2086.
95. ALBERTI C, BRUN-BUISSON C, GOODMAN SV, GUIDICI D, GRANTON J, MORENO R, *et al.* Influence of systemic inflammatory response syndrome and sepsis on outcome of critically ill infected patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 77-84.
96. SANDS KE, BATES DW, LANKEN PN, GRAMAN PS, HIBBERD PL, KAHN KL, *et al.* Epidemiology of sepsis syndrome in 8 academic medical centers. *JAMA* 1997; 278: 234-240.
97. VINCENT JL, BIHARI DJ, SUTER PM, BRUINING HA, WHITE J, NICOLAS-CHANOIN MH, *et al.* The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee. *JAMA* 1995; 274: 639-644.
98. 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 Med* 2004; 30: 580-588.
99. FINFER S, BELLOMO R, LIPMAN J, FRENCH C, DOBB G, MYBURGH J. Adult-population incidence of severe sepsis in Australian and New Zealand intensive care units. *Intensive Care Med* 2004; 30: 589-596.
100. BERNARD GR, VINCENT JL, LATERRE PF, LAROSA SP, DHAINAUT JF, LÓPEZ-RODRÍGUEZ A, *et al.* Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001; 344: 699-709.
101. WEINSTEIN MP, RELLER LB, MURPHY JR, LICHTENSTEIN KA. The clinical significance of positive blood cultures: a comprehensive analysis of 500 episodes of bacteremia and fungemia in adults. I. Laboratory and epidemiologic observations. *Rev Infect Dis* 1983; 5: 35-53.
102. BLOT F, SCHMIDT E, NITENBERG G, TANCREDE C, LECLERCQ B, LAPLANCHE A, *et al.* Earlier positivity of central-venous- versus peripheral-blood cultures is highly predictive of catheter-related sepsis. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 105-109.
103. MERMEL LA, MAKI DG. Detection of bacteremia in adults: consequences of culturing an inadequate volume of blood. *Ann Intern Med* 1993; 119: 270-272.
104. KREGER BE, CRAVEN DE, MCCABE WR. Gram-negative bacteremia. IV. Re-evaluation of clinical features and treatment in 612 patients. *Am J Med* 1980; 68: 344-355.
105. LEIBOVICI L, SHRAGA I, DRUCKER M, KONIGSBERGER H, SAMRA Z, PITLIK SD. The benefit of appropriate empirical antibiotic treatment in patients with bloodstream infection. *J Intern Med* 1998; 244: 379-386.
106. IBRAHIM EH, SHERMAN G, WARD S, FRASER VJ, KOLLEF MH. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. *Chest* 2000; 118: 146-155.
107. MCCABE WR, JACKSON GG. Gramnegative bacteremia. *Arch Intern Med* 1962; 110: 92-100.
108. VERHOEF J, HUSTINX WM, FRASA H, HOEPELMAN AI. Issues in the adjunct therapy of severe sepsis. *J Antimicrob Chemother* 1996; 38: 167-182.

109. SIBBALD WJ, VINCENT JL. Round table conference on clinical trials for the treatment of sepsis. *Crit Care Med* 1995; 23: 394-399.
110. McDONALD JR, FRIEDMAN ND, STOUT JE, SEXTON DJ, KAYE KS. Risk factors for ineffective therapy in patients with bloodstream infection. *Arch Intern Med* 2005; 165: 308-313.
111. MILLER LG, PERDREAU-REMINGTON F, RIEG G, MEHDI S, PERLROTH J, BAYER AS, *et al.* Necrotizing fasciitis caused by community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Los Angeles. *N Engl J Med* 2005; 352: 1445-153.
112. FRIDKIN SK, HAGEMAN JC, MORRISON M, SANZA LT, COMO-SABETTI K, JERNIGAN JA, *et al.* Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* disease in three communities. *N Engl J Med* 2005; 352: 1436-1444.
113. HATALA R, DINH T, COOK DJ. Once-daily aminoglycoside dosing in immunocompetent adults: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1996; 124: 717-725.
114. ALI MZ, GOETZ MB. A meta-analysis of the relative efficacy and toxicity of single daily dosing versus multiple daily dosing of aminoglycosides. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 796-809.
115. HYATT JM, MCKINNON PS, ZIMMER GS, SCHENTAG JJ. The importance of pharmacokinetic/pharmacodynamic surrogate markers to outcome. Focus on antibacterial agents. *Clin Pharmacokinet* 1995; 28: 143-160.
116. MANDELL GL, BENNETT JE, DOLIN R. Principles and Practice of Infectious Diseases. 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2005.
117. SINGH N, ROGERS P, ATWOOD CW, WAGENER MM, YU VL. Short-course empiric antibiotic therapy for patients with pulmonary infiltrates in the intensive care unit. A proposed solution for indiscriminate antibiotic prescription. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162 (2 Pt 1): 505-511.
118. CHASTRE J, WOLFF M, FAGON JY, CHEVRET S, THOMAS F, WERMERT D, *et al.* Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial. *JAMA* 2003; 290: 2588-2598.
119. LEIBOVICI L, PAUL M, POZNANSKI O, DRUCKER M, SAMRA Z, KONIGSBERGER H, *et al.* Monotherapy versus beta-lactam-aminoglycoside combination treatment for gram-negative bacteremia: a prospective, observational study. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 1127-1133.
120. RUBINSTEIN E, LODE H, GRASSI C. Ceftazidime monotherapy vs. ceftriaxone/tobramycin for serious hospital-acquired gram-negative infections. Antibiotic Study Group. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 1217-1228.
121. COMETTA A, CALANDRA T, GAYA H, ZINNER SH, DE BOCK R, DEL FAVERO A, *et al.* Monotherapy with meropenem versus combination therapy with ceftazidime plus amikacin as empiric therapy for fever in granulocytopenic patients with cancer. The International Antimicrobial Therapy Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto Infection Program. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40: 1108-1115.
122. SAFDAR N, HANDELSMAN J, MAKI DG. Does combination antimicrobial therapy reduce mortality in Gram-negative bacteraemia? A meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2004; 4: 519-527.
123. PAUL M, BENURI-SILBIGER I, SOARES-WEISER K, LEIBOVICI L. Beta lactam monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside combination therapy for sepsis in immunocompetent patients: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2004; 328: 668.
124. PAPPAS PG, REX JH, SOBEL JD, FILLER SG, DISMUKES WE, WALSH TJ, *et al.* Guidelines for treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 161-189.
125. PITTET D, MONOD M, SUTER PM, FRENK E, AUCKENTHALER R. *Candida* colonization and subsequent infections in critically ill surgical patients. *Ann Surg* 1994; 220: 751-758.
126. WEY SB, MORI M, PFALLER MA, WOOLSON RF, WENZEL RP. Risk factors for hospital-acquired candidemia. A matched case-control study. *Arch Intern Med* 1989; 149: 2349-2353.
127. FRASER VJ, JONES M, DUNKEL J, STORFER S, MEDOFF G, DUNAGAN WC. Candidemia in a tertiary care hospital: epidemiology, risk factors, and predictors of mortality. *Clin Infect Dis* 1992; 15: 414-421.
128. SANDVEN P, GIERCKSKY KE. Yeast colonization in surgical patients with intra-abdominal perforations. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001; 20: 475-481.
129. BUCHNER T, FEGELER W, BERNHARDT H, BROCKMEYER N, DUSWALD KH, HERRMANN M, *et al.* Treatment of severe *Candida* infections in high-risk patients in Germany: consensus formed by a panel of interdisciplinary investigators. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002; 21: 337-352.
130. JIMÉNEZ MF, MARSHALL JC. Source control in the management of sepsis. *Intensive Care Med* 2001; 27 Suppl 1: S49-62.
131. HINSDALE JG, JAFFE BM. Re-operation for intra-abdominal sepsis. Indications and results in modern critical care setting. *Ann Surg* 1984; 199: 31-36.
132. BUNT TJ. Sources of *Staphylococcus epidermidis* at the inguinal incision during peripheral revascularization. *Am Surg* 1986; 52: 472-473.
133. MCHENRY CR, PIOTROWSKI JJ, PETRINIC D, MALANGONI MA. Determinants of mortality for necrotizing soft-tissue infections. *Ann Surg* 1995; 221: 558-63; discussion 563-565.
134. WYSOKI MG, SANTORA TA, SHAH RM, FRIEDMAN AC. Necrotizing fasciitis: CT characteristics. *Radiology* 1997; 203: 859-863.
135. TSAI CC, LAI CS, YU ML, CHOU CK, LIN SD. Early diagnosis of necrotizing fasciitis by utilization of ultrasonography. *Kaohsiung J Med Sci* 1996; 12: 235-240.
136. ARSLAN A, PIERRE-JEROME C, BORTHNE A. Necrotizing fasciitis: unreliable MRI findings in the preoperative diagnosis. *Eur J Radiol* 2000; 36: 139-143.

137. SCHMID MR, KOSSMANN T, DUEWELL S. Differentiation of necrotizing fasciitis and cellulitis using MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 1998; 170: 615-620.
138. BUFALARI A, GIUSTOZZI G, MOGGI L. Postoperative intraabdominal abscesses: percutaneous versus surgical treatment. *Acta Chir Belg* 1996; 96: 197-200.
139. O'GRADY NP, ALEXANDER M, DELLINGER EP, GERBERDING JL, HEARD SO, MAKI DG, *et al*. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Recomm Rep* 2002; 51 (RR-10): 1-29.
140. MCCOWEN KC, MALHOTRA A, BISTRAN BR. Stress-induced hyperglycemia. *Crit Care Clin* 2001; 17: 107-124.
141. VAN DEN BERGHE G, WOUTERS P, WEEKERS F, VERWAEST C, BRUYNINCKX F, SCHETZ M, *et al*. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 2001; 345: 1359-1367.
142. VAN DEN BERGHE G, WILMER A, HERMANS G, MEERSSEMAN W, WOUTERS PJ, MILANTS I, *et al*. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med* 2006; 354: 449-461.
143. VAN DEN BERGHE G, WOUTERS PJ, BOUILLON R, WEEKERS F, VERWAEST C, SCHETZ M, *et al*. Outcome benefit of intensive insulin therapy in the critically ill: Insulin dose versus glycemic control. *Crit Care Med* 2003; 31: 359-366.
144. FINNEY SJ, ZEKVELD C, ELIA A, EVANS TW. Glucose control and mortality in critically ill patients. *JAMA* 2003; 290: 2041-2047.
145. KRINSLEY JS. Effect of an intensive glucose management protocol on the mortality of critically ill adult patients. *Mayo Clin Proc* 2004; 79: 992-1000.
146. GONZÁLEZ H, NARDI O, ANNANE D. Relative adrenal failure in the ICU: an identifiable problem requiring treatment. *Crit Care Clin* 2006; 22: 105-18, vii.
147. MARIK PE, ZALOGA GP. Adrenal insufficiency in the critically ill: a new look at an old problem. *Chest* 2002; 122: 1784-1796.
148. ANNANE D, SEBILLE V, TROCHE G, RAPHAEL 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: 1038-1045.
149. COOPER MS, STEWART PM. Corticosteroid insufficiency in acutely ill patients. *N Engl J Med* 2003; 348: 727-734.
150. MARIK PE, ZALOGA GP. Adrenal insufficiency during septic shock. *Crit Care Med* 2003; 31: 141-145.
151. KEH D, SPRUNG CL. Use of corticosteroid therapy in patients with sepsis and septic shock: an evidence-based review. *Crit Care Med* 2004; 32 (11 Suppl): S527-33.
152. LEFERING R, NEUGEBAUER EA. Steroid controversy in sepsis and septic shock: a meta-analysis. *Crit Care Med* 1995; 23: 1294-1303.
153. CRONIN L, COOK DJ, 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: 1430-1439.
154. ANNANE D, BELLISSANT E, BOLLAERT PE, BRIEGEL J, KEH D, KUPFER Y. Corticosteroids for severe sepsis and septic shock: a systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2004; 329: 480.
155. BOLLAERT PE, 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: 645-650.
156. KEH D, BOEHNKE T, WEBER-CARTENS 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: 512-520.
157. MATOT I, SPRUNG CL. Corticosteroids in septic shock: resurrection of the last rites? *Crit Care Med* 1998; 26: 627-630.
158. ESMON CT, TAYLOR FB, Jr., SNOW TR. Inflammation and coagulation: linked processes potentially regulated through a common pathway mediated by protein C. *Thromb Haemost* 1991; 66: 160-165.
159. ELY EW, ANGUS DC, WILLIAMS MD, BATES B, QUALY R, BERNARD GR. Drotrecogin alfa (activated) treatment of older patients with severe sepsis. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 187-195.
160. BARIE PS, WILLIAMS MD, MCCOLLAM JS, BATES BM, QUALY RL, LOWRY SF, *et al*. Benefit/risk profile of drotrecogin alfa (activated) in surgical patients with severe sepsis. *Am J Surg* 2004; 188: 212-220.
161. ABRAHAM E, LATERRE PF, GARG R, LEVY H, TALWAR D, TRZASKOMA BL, *et al*. Drotrecogin alfa (activated) for adults with severe sepsis and a low risk of death. *N Engl J Med* 2005; 353: 1332-1341.
162. BERNARD GR, MARGOLIS BD, SHANIES HM, ELY EW, WHEELER AP, LEVY H, *et al*. Extended evaluation of recombinant human activated protein C United States Trial (ENHANCE US): a single-arm, phase 3B, multicenter study of drotrecogin alfa (activated) in severe sepsis. *Chest* 2004; 125: 2206-2216.
163. VINCENT JL, ANGUS DC, ARTIGAS A, KALIL A, BASSON BR, JAMAL HH, *et al*. Effects of drotrecogin alfa (activated) on organ dysfunction in the PROWESS trial. *Crit Care Med* 2003; 31: 834-840.
164. MANNS BJ, LEE H, DOIG CJ, JOHNSON D, DONALDSON C. An economic evaluation of activated protein C treatment for severe sepsis. *N Engl J Med* 2002; 347: 993-1000.
165. ANGUS DC, LINDE-ZWIRBLE WT, CLERMONT G, BALL DE, BASSON BR, ELY EW, *et al*. Cost-effectiveness of drotrecogin alfa (activated) in the treatment of severe sepsis. *Crit Care Med* 2003; 31: 1-11.
166. NEILSON AR, BURCHARDI H, CHINN C, CLOUTH J, SCHNEIDER H, ANGUS D. Cost-effectiveness of drotrecogin alfa (activated) for the treatment of severe sepsis in Germany. *J Crit Care* 2003; 18: 217-227.
167. ALEJANDRÍA MM, LANSANG MA, DANS LF, MANTARING JB. Intravenous immunoglobulin for treating sepsis and septic shock. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; CD001090.

168. BERLOT G, DIMASTROMATTEO G. Use of IgM and IgA-enriched immunoglobulins in the treatment of severe sepsis and septic shock. Clinical experience. *Minerva Anestesiol* 2004; 70: 739-43; 743-745.
169. BUDA S, RIEFOLO A, BISCIONE R, GORETTI E, CATTABRIGA I, GRILLONE G, *et al.* Clinical experience with polyclonal IgM-enriched immunoglobulins in a group of patients affected by sepsis after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2005; 19: 440-445.
170. RODRÍGUEZ A, RELLO J, NEIRA J, MASKIN B, CERASO D, VASTA L, *et al.* Effects of high-dose of intravenous immunoglobulin and antibiotics on survival for severe sepsis undergoing surgery. *Shock* 2005; 23: 298-304.
171. JOANNIDIS M, METNITZ PG. Epidemiology and natural history of acute renal failure in the ICU. *Crit Care Clin* 2005; 21: 239-249.
172. KLENZAK J, HIMMELFARB J. Sepsis and the kidney. *Crit Care Clin* 2005; 21: 211-222.
173. UCHINO S, KELLUM JA, BELLOMO R, DOIG GS, MORIMATSU H, MORGERA S, *et al.* Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA* 2005; 294: 813-818.
174. PALEVSKY PM. Renal replacement therapy I: indications and timing. *Crit Care Clin* 2005; 21: 347-356.
175. SCHRIER RW, WANG W. Acute renal failure and sepsis. *N Engl J Med* 2004; 351: 159-169.
176. GREENBERG A. Hyperkalemia: treatment options. *Semin Nephrol* 1998; 18: 46-57.
177. CUHACI B, LEE J, AHMED Z. Sodium bicarbonate controversy in lactic acidosis. *Chest* 2000; 118: 882-884.
178. RICCI Z, RONCO C. Renal replacement II: dialysis dose. *Crit Care Clin* 2005; 21: 357-366.
179. TETTA C, D'INTINI V, BELLOMO R, BONELLO M, BORDONI V, RICCI Z, *et al.* Extracorporeal treatments in sepsis: are there new perspectives? *Clin Nephrol* 2003; 60: 299-304.
180. COLE L, BELLOMO R, HART G, JOURNOIS D, DAVENPORT P, TIPPING P, *et al.* A phase II randomized, controlled trial of continuous hemofiltration in sepsis. *Crit Care Med* 2002; 30: 100-106.
181. 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: 713-722.
182. RONCO C, BELLOMO R, HOMEL P, BRENDOLAN A, DAN M, PICCINI P, *et al.* Effects of different doses in continuous veno-venous haemofiltration on outcomes of acute renal failure: a prospective randomised trial. *Lancet* 2000; 356: 26-30.
183. KELLUM JA, ANGUS DC, JOHNSON JP, LEBLANC M, GRIFFIN M, RAMAKRISHNAN N, *et al.* Continuous versus intermittent renal replacement therapy: a meta-analysis. *Intensive Care Med* 2002; 28: 29-37.
184. MUTLU GM, MUTLU EA, FACTOR P. GI complications in patients receiving mechanical ventilation. *Chest* 2001; 119: 1222-1241.
185. DALEY RJ, REBUCK JA, WELAGE LS, ROGERS FB. Prevention of stress ulceration: current trends in critical care. *Crit Care Med* 2004; 32: 2008-2013.
186. COOK DJ, REEVE BK, GUYATT GH, HEYLAND DK, GRIFFITH LE, BUCKINGHAM L, *et al.* Stress ulcer prophylaxis in critically ill patients. Resolving discordant meta-analyses. *JAMA* 1996; 275: 308-314.
187. COOK DJ, WITT LG, COOK RJ, GUYATT GH. Stress ulcer prophylaxis in the critically ill: a meta-analysis. *Am J Med* 1991; 91: 519-527.
188. MISRA UK, KALITA J, PANDEY S, MANDAL SK, SRIVASTAVA M. A randomized placebo controlled trial of ranitidine versus sucralfate in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage for prevention of gastric hemorrhage. *J Neurol Sci* 2005; 239: 5-10.
189. FAISY C, GUEROT E, DIEHL JL, IFTIMOVICI E, FAGON JY. Clinically significant gastrointestinal bleeding in critically ill patients with and without stress-ulcer prophylaxis. *Intensive Care Med* 2003; 29: 1306-1313.
190. TRZECIAK S, DELLINGER RP. Other supportive therapies in sepsis: an evidence-based review. *Crit Care Med* 2004; 32 (11 Suppl): S571-7.
191. COOK D, GUYATT G, MARSHALL J, LEASA D, FULLER H, HALL R, *et al.* A comparison of sucralfate and ranitidine for the prevention of upper gastrointestinal bleeding in patients requiring mechanical ventilation. Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med* 1998; 338: 791-797.
192. MESSORI A, TRIPPOLI S, VAIANI M, GORINI M, CORRADO A. Bleeding and pneumonia in intensive care patients given ranitidine and sucralfate for prevention of stress ulcer: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2000; 321: 1103-1106.
193. CONRAD SA, GABRIELLI A, MARGOLIS B, QUARTIN A, HATA JS, FRANK WO, *et al.* Randomized, double-blind comparison of immediate-release omeprazole oral suspension versus intravenous cimetidine for the prevention of upper gastrointestinal bleeding in critically ill patients. *Crit Care Med* 2005; 33: 760-765.
194. MINK RB, POLLACK MM. Effect of blood transfusion on oxygen consumption in pediatric septic shock. *Crit Care Med* 1990; 18: 1087-1091.
195. LUCKING SE, WILLIAMS TM, CHATEN FC, METZ RI, MICKELL JJ. Dependence of oxygen consumption on oxygen delivery in children with hyperdynamic septic shock and low oxygen extraction. *Crit Care Med* 1990; 18: 1316-1319.
196. CORWIN HL, GETTINGER A, PEARL RG, FINK MP, LEVY MM, ABRAHAM E, *et al.* The CRIT Study: Anemia and blood transfusion in the critically ill—current clinical practice in the United States. *Crit Care Med* 2004; 32: 39-52.
197. NGUYEN BV, BOTA DP, MELOT C, VINCENT JL. Time course of hemoglobin concentrations in nonbleeding intensive care unit patients. *Crit Care Med* 2003; 31: 406-410.

198. GILBERT EM, HAUPT MT, MANDANAS RY, HUARINGA AJ, CARLSON RW. The effect of fluid loading, blood transfusion, and catecholamine infusion on oxygen delivery and consumption in patients with sepsis. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134: 873-878.
199. CONRAD SA, DIETRICH KA, HEBERT CA, ROMERO MD. Effect of red cell transfusion on oxygen consumption following fluid resuscitation in septic shock. *Circ Shock* 1990; 31: 419-429.
200. STEFFES CP, BENDER JS, LEVISON MA. Blood transfusion and oxygen consumption in surgical sepsis. *Crit Care Med* 1991; 19: 512-517.
201. SILVERMAN HJ, TUMA P. Gastric tonometry in patients with sepsis. Effects of dobutamine infusions and packed red blood cell transfusions. *Chest* 1992; 102: 184-188.
202. MARIK PE, SIBBALD WJ. Effect of stored-blood transfusion on oxygen delivery in patients with sepsis. *JAMA* 1993; 269: 3024-3029.
203. LORENTE JA, LANDIN L, DE PABLO R, RENES E, RODRÍGUEZ-DÍAZ R, LISTE D. Effects of blood transfusion on oxygen transport variables in severe sepsis. *Crit Care Med* 1993; 21: 1312-1318.
204. GRAMM J, SMITH S, GAMELLI RL, DRIES DJ. Effect of transfusion on oxygen transport in critically ill patients. *Shock* 1996; 5: 190-193.
205. FERNANDES CJ, JR., AKAMINE N, DE MARCO FV, DE SOUZA JA, LAGUDIS S, KNOBEL E. Red blood cell transfusion does not increase oxygen consumption in critically ill septic patients. *Crit Care* 2001; 5: 362-367.
206. ALIA I, ESTEBAN A, GORDO F, LORENTE JA, DÍAZ C, RODRÍGUEZ JA, *et al.* A randomized and controlled trial of the effect of treatment aimed at maximizing oxygen delivery in patients with severe sepsis or septic shock. *Chest* 1999; 115: 453-461.
207. HEBERT PC, WELLS G, MARTIN C, TWEEDDALE M, MARSHALL J, BLAJCHMAN M, *et al.* Variation in red cell transfusion practice in the intensive care unit: a multicentre cohort study. *Crit Care (Lond)* 1999; 3: 57-63.
208. PURDY FR, TWEEDDALE MG, MERRICK PM. Association of mortality with age of blood transfused in septic ICU patients. *Can J Anaesth* 1997; 44: 1256-1261.
209. HEBERT PC, WELLS G, BLAJCHMAN MA, MARSHALL J, MARTIN C, PAGLIARELLO G, *et al.* A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med* 1999; 340: 409-417.
210. VINCENT JL, BARON JF, REINHART K, GATTINONI L, THUIS L, WEBB A, *et al.* Anemia and blood transfusion in critically ill patients. *JAMA* 2002; 288: 1499-1507.
211. HEBERT PC, FERGUSSON DA, STATHER D, MCINTYRE L, MARTIN C, DOUCETTE S, *et al.* Revisiting transfusion practices in critically ill patients. *Crit Care Med* 2005; 33: 7-12; discussion 232-2.
212. CORWIN HL, GETTINGER A, PEARL RG, FINK MP, LEVY MM, SHAPIRO MJ, *et al.* Efficacy of recombinant human erythropoietin in critically ill patients: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 2827-2835.
213. CORWIN HL, GETTINGER A, RODRIGUEZ RM, PEARL RG, GUBLER KD, ENNY C, *et al.* Efficacy of recombinant human erythropoietin in the critically ill patient: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Crit Care Med* 1999; 27: 2346-2350.
214. SILVER MJ, BAZZAN A, CORWIN HL. A randomized double blind placebo controlled trial of recombinant human erythropoietin in long term acute care patients. *Crit Care Med* 2003; 153 (31 Abstr Suppl): A153.
215. VENDER JS, SZOKOL JW, MURPHY GS, NITSUN M. Sedation, analgesia, and neuromuscular blockade in sepsis: an evidence-based review. *Crit Care Med* 2004; 32 (11 Suppl): S554-61.
216. OSTERMANN ME, KEENAN SP, SEIFERLING RA, SIBBALD WJ. Sedation in the intensive care unit: a systematic review. *JAMA* 2000; 283: 1451-1459.
217. WALDER B, ELIA N, HENZI I, ROMAND JR, TRAMER MR. A lack of evidence of superiority of propofol versus midazolam for sedation in mechanically ventilated critically ill patients: a qualitative and quantitative systematic review. *Anesth Analg* 2001; 92: 975-983.
218. IZURIETA R, RABATIN JT. Sedation during mechanical ventilation: a systematic review. *Crit Care Med* 2002; 30: 2644-2648.
219. CORBETT SM, REBUCK JA, GREENE CM, CALLAS PW, NEALE BW, HEALEY MA, *et al.* Dexmedetomidine does not improve patient satisfaction when compared with propofol during mechanical ventilation. *Crit Care Med* 2005; 33: 940-945.
220. VENN RM, GROUNDS RM. Comparison between dexmedetomidine and propofol for sedation in the intensive care unit: patient and clinician perceptions. *Br J Anaesth* 2001; 87: 684-690.
221. MILBRANDT EB, KERSTEN A, KONG L, WEISSFELD LA, CLERMONT G, FINK MP, *et al.* Haloperidol use is associated with lower hospital mortality in mechanically ventilated patients. *Crit Care Med* 2005; 33: 226-9; discussion 263-265.
222. SOLTESZ S, BIEDLER A, SILOMON M, SCHOPFLIN I, MOLTER GP. Recovery after remifentanyl and sufentanyl for analgesia and sedation of mechanically ventilated patients after trauma or major surgery. *Br J Anaesth* 2001; 86: 763-768.
223. DAHABA AA, GRABNER T, REHAK PH, LIST WF, METZLER H. Remifentanyl versus morphine analgesia and sedation for mechanically ventilated critically ill patients: a randomized double blind study. *Anesthesiology* 2004; 101: 640-646.
224. KARABINIS A, MANDRAGOS K, STERGIPOULOS S, KOMNOS A, SOUKUP J, SPEELBERG B, *et al.* Safety and efficacy of analgesia-based sedation with remifentanyl versus standard hypnotic-based regimens in intensive care unit patients with brain injuries: a randomised, controlled trial [ISRCTN50308308]. *Crit Care* 2004; 8: R268-R280.
225. MUELLEJANS B, LÓPEZ A, CROSS MH, BONOME C, MORRISON L, KIRKHAM AJ. Remifentanyl versus fentanyl for analgesia based sedation to provide patient comfort in the intensive care unit:

- a randomized, double-blind controlled trial [ISRCTN43755713]. *Crit Care* 2004; 8: R1-R11.
226. HOGARTH DK, HALL J. Management of sedation in mechanically ventilated patients. *Curr Opin Crit Care* 2004; 10: 40-46.
 227. BROOK AD, AHRENS TS, SCHAIFF R, PRENTICE D, SHERMAN G, SHANNON W, *et al.* Effect of a nursing-implemented sedation protocol on the duration of mechanical ventilation. *Crit Care Med* 1999; 27: 2609-2615.
 228. DE JONGHE B, BASTUJI-GARIN S, FANGIO P, LACHERADE JC, JABOT J, APPERE-DE-VECCHI C, *et al.* Sedation algorithm in critically ill patients without acute brain injury. *Crit Care Med* 2005; 33: 120-127.
 229. KRESS JP, POHLMAN AS, O'CONNOR MF, HALL JB. Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med* 2000; 342: 1471-1477.
 230. SCHWEICKERT WD, GEHLBACH BK, POHLMAN AS, HALL JB, KRESS JP. Daily interruption of sedative infusions and complications of critical illness in mechanically ventilated patients. *Crit Care Med* 2004; 32: 1272-1276.
 231. KOLLEF MH, LEVY NT, AHRENS TS, SCHAIFF R, PRENTICE D, SHERMAN G. The use of continuous i.v. sedation is associated with prolongation of mechanical ventilation. *Chest* 1998; 114: 541-548.
 232. DE JONGHE B, COOK D, APPERE-DE-VECCHI C, GUYATT G, MEADE M, OUTIN H. Using and understanding sedation scoring systems: a systematic review. *Intensive Care Med* 2000; 26: 275-285.
 233. ELY EW, TRUMAN B, SHINTANI A, THOMASON JW, WHEELER AP, GORDON S, *et al.* Monitoring sedation status over time in ICU patients: reliability and validity of the Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS). *JAMA* 2003; 289: 2983-2991.
 234. PAYEN JF, BRU O, BOSSON JL, LAGRASTA A, NOVEL E, DESCHAUX I, *et al.* Assessing pain in critically ill sedated patients by using a behavioral pain scale. *Crit Care Med* 2001; 29: 2258-2263.
 235. PUNTILLO KA, STANNARD D, MIASKOWSKI C, KEHRLE K, GLEESON S. Use of a pain assessment and intervention notation (P.A.I.N.) tool in critical care nursing practice: nurses' evaluations. *Heart Lung* 2002; 31: 303-314.
 236. AISSAOUI Y, ZEGGWAGH AA, ZEKRAOUI A, ABIDI K, ABOUQAL R. Validation of a behavioral pain scale in critically ill, sedated, and mechanically ventilated patients. *Anesth Analg* 2005; 101: 1470-1476.
 237. YOUNG J, SIFFLEET J, NIKOLETTI S, SHAW T. Use of a Behavioural Pain Scale to assess pain in ventilated, unconscious and/or sedated patients. *Intensive Crit Care Nurs* 2006; 22: 32-39.
 238. NASRAWAY SS, JR., WU EC, KELLEHER RM, YASUDA CM, DONNELLY AM. How reliable is the Bispectral Index in critically ill patients? A prospective, comparative, single-blinded observer study. *Crit Care Med* 2002; 30: 1483-1487.
 239. TRILTSCH AE, NESTMANN G, ORAWA H, MOSHIRZADEH M, SANDER M, GROSSE J, *et al.* Bispectral index versus COMFORT score to determine the level of sedation in paediatric intensive care unit patients: a prospective study. *Crit Care* 2005; 9: R9-R17.
 240. RIESS ML, GRAEFE UA, GOETERS C, VAN AKEN H, BONE HG. Sedation assessment in critically ill patients with bispectral index. *Eur J Anaesthesiol* 2002; 19: 18-22.
 241. RIKER RR, FRASER GL, SIMMONS LE, WILKINS ML. Validating the Sedation-Agitation Scale with the Bispectral Index and Visual Analog Scale in adult ICU patients after cardiac surgery. *Intensive Care Med* 2001; 27: 853-858.
 242. SIMMONS LE, RIKER RR, PRATO BS, FRASER GL. Assessing sedation during intensive care unit mechanical ventilation with the Bispectral Index and the Sedation-Agitation Scale. *Crit Care Med* 1999; 27: 1499-1504.
 243. GILBERT TT, WAGNER MR, HALUKURIKE V, PAZ HL, GARLAND A. Use of bispectral electroencephalogram monitoring to assess neurologic status in unsedated, critically ill patients. *Crit Care Med* 2001; 29: 1996-2000.
 244. NASRAWAY SA, JR. The Bispectral Index: expanded performance for everyday use in the intensive care unit? *Crit Care Med* 2005; 33: 685-687.
 245. ROUSTAN JP, VALETTE S, AUBAS P, RONDOUIN G, CAPDEVILA X. Can electroencephalographic analysis be used to determine sedation levels in critically ill patients? *Anesth Analg* 2005; 101: 1141-1151.
 246. GAINNIER M, ROCH A, FOREL JM, THIRION X, ARNAL JM, DONATI S, *et al.* Effect of neuromuscular blocking agents on gas exchange in patients presenting with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2004; 3: 113-119.
 247. ARROLIGA A, FRUTOS-VIVAR F, HALL J, ESTEBAN A, APEZTEGUIA C, SOTO L, *et al.* Use of sedatives and neuromuscular blockers in a cohort of patients receiving mechanical ventilation. *Chest* 2005; 128: 496-506.
 248. FREEBAIRN RC, DERRICK J, GOMERSALL CD, YOUNG RJ, JOYNT GM. Oxygen delivery, oxygen consumption, and gastric intramucosal pH are not improved by a computer-controlled, closed-loop, vecuronium infusion in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 1997; 25: 72-77.
 249. MURRAY MJ, COWEN J, DEBLOCK H, ERSTAD B, GRAY AW, JR., TESCHER AN, *et al.* Clinical practice guidelines for sustained neuromuscular blockade in the adult critically ill patient. *Crit Care Med* 2002; 30: 142-156.
 250. RUDIS MI, SIKORA CA, ANGUS E, PETERSON E, POPOVICH J, JR., HYZY R, *et al.* A prospective, randomized, controlled evaluation of peripheral nerve stimulation versus standard clinical dosing of neuromuscular blocking agents in critically ill patients. *Crit Care Med* 1997; 25: 575-583.
 251. STRANGE C, VAUGHAN L, FRANKLIN C, JOHNSON J. Comparison of train-of-four and best clinical assessment during continuous paralysis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 1556-1561.
 252. BAUMANN MH, MCALPIN BW, BROWN K, PATEL P, AHMAD I, STEWART R, *et al.* A prospective randomized comparison of train-of-four monitoring and clinical assessment during continuous ICU cisatracurium paralysis. *Chest* 2004; 126: 1267-1273.

253. WATLING SM, DASTA JF. Prolonged paralysis in intensive care unit patients after the use of neuromuscular blocking agents: a review of the literature. *Crit Care Med* 1994; 22: 884-893.
254. LACOMIS D, GIULIANI MJ, VAN COTT A, KRAMER DJ. Acute myopathy of intensive care: clinical, electromyographic, and pathological aspects. *Ann Neurol* 1996; 40: 645-654.
255. COOK D, McMULLIN J, HODDER R, HEULE M, PINILLA J, DODEK P, *et al.* Prevention and diagnosis of venous thromboembolism in critically ill patients: a Canadian survey. *Crit Care* 2001; 5: 336-342.
256. ATTIA J, RAY JG, COOK DJ, DOUKETIS J, GINSBERG JS, GEERTS WH. Deep vein thrombosis and its prevention in critically ill adults. *Arch Intern Med* 2001; 161: 1268-1279.
257. MARIK PE, ANDREWS L, MAINI B. The incidence of deep venous thrombosis in ICU patients. *Chest* 1997; 111: 661-664.
258. HIRSCH DR, INGENITO EP, GOLDBERGER SZ. Prevalence of deep venous thrombosis among patients in medical intensive care. *JAMA* 1995; 274: 335-337.
259. GEERTS W, SELBY R. Prevention of venous thromboembolism in the ICU. *Chest* 2003; 124 (6 Suppl): 357S-363S.
260. COOK D, CROWTHER M, MEADE M, RABBAT C, GRIFFITH L, SCHIFF D, *et al.* Deep venous thrombosis in medical-surgical critically ill patients: prevalence, incidence, and risk factors. *Crit Care Med* 2005; 33: 1565-1571.
261. BULGER CM, JACOBS C, PATEL NH. Epidemiology of acute deep vein thrombosis. *Tech Vasc Interv Radiol* 2004; 7: 50-54.
262. MISRA M, ROITBERG B, EBERSOLE K, CHARBEL FT. Prevention of pulmonary embolism by combined modalities of thromboprophylaxis and intensive surveillance protocol. *Neurosurgery* 2004; 54: 1099-1102; discussion 1102-1103.
263. KURTOGLU M, YANAR H, BILSEL Y, GULOGLU R, KIZILIRMAK S, BUYUKKURT D, *et al.* Venous thromboembolism prophylaxis after head and spinal trauma: intermittent pneumatic compression devices versus low molecular weight heparin. *World J Surg* 2004; 28: 807-811.
264. STINNETT JM, PENDLETON R, SKORDOS L, WHEELER M, RODGERS GM. Venous thromboembolism prophylaxis in medically ill patients and the development of strategies to improve prophylaxis rates. *Am J Hematol* 2005; 78: 167-172.
265. KURTOGLU M, GULOGLU R, ERTEKIN C, TAVILOGLU K, ALIMOGLU O. Intermittent pneumatic compression in the prevention of venous thromboembolism in high-risk trauma and surgical ICU patients. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2005; 11: 38-42.
266. GEERTS W, COOK D, SELBY R, ETCHELLS E. Venous thromboembolism and its prevention in critical care. *J Crit Care* 2002; 17: 95-104.
267. FRAISSE F, HOLZAPFEL L, COULAND JM, SIMONNEAU G, BEDOCK B, FEISSEL M, *et al.* Nadroparin in the prevention of deep vein thrombosis in acute decompensated COPD. The Association of Non-University Affiliated Intensive Care Specialist Physicians of France. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161 (4 Pt 1): 1109-1114.
268. CADE JF. High risk of the critically ill for venous thromboembolism. *Crit Care Med* 1982; 10: 448-450.
269. LEIZOROVICZ A, MISMETTI P. Preventing venous thromboembolism in medical patients. *Circulation* 2004; 110 (24 Suppl 1): IV13-9.
270. HUK M, LYSKY D, O'CALLAGHAN T, CAMPBELL R, JOHN K. Compliance of sequential compression device for deep vein thrombosis prophylaxis in the adult trauma patient: surgical intensive care unit vs. Intermediate care. *Crit Care Med* 1998; 25 (1Suppl): 47A.
271. COMEROTA AJ, KATZ ML, WHITE JV. Why does prophylaxis with external pneumatic compression for deep vein thrombosis fail? *Am J Surg* 1992; 164: 265-268.
272. RICE TW, SWOPE T, BOZEMAN S, WHEELER AP. Variation in enteral nutrition delivery in mechanically ventilated patients. *Nutrition* 2005; 21: 786-792.
273. KIEFT H, ROOS AN, VAN DRUNEN JD, BINDELS AJ, BINDELS JG, HOFMAN Z. Clinical outcome of immunonutrition in a heterogeneous intensive care population. *Intensive Care Med* 2005; 31: 524-532.
274. ENGEL JM, MUHLING J, JUNGER A, MENGES T, KARCHER B, HEMPELMANN G. Enteral nutrition practice in a surgical intensive care unit: what proportion of energy expenditure is delivered enterally? *Clin Nutr* 2003; 22: 187-192.
275. SAALWACHTER AR, EVANS HL, WILLCUTTS KF, O'DONNELL KB, RADIGAN AE, MCELEARNEY ST, *et al.* A nutrition support team led by general surgeons decreases inappropriate use of total parenteral nutrition on a surgical service. *Am Surg* 2004; 70: 1107-1111.
276. DHALIWAL R, HEYLAND DK. Nutrition and infection in the intensive care unit: what does the evidence show? *Curr Opin Crit Care* 2005; 11: 461-467.
277. HEYLAND D, DHALIWAL R. Immunonutrition in the critically ill: from old approaches to new paradigms. *Intensive Care Med* 2005; 31: 501-503.
278. ADAMS S, DELLINGER EP, WERTZ MJ, ORESKOVICH MR, SIMONOWITZ D, JOHANSEN K. Enteral versus parenteral nutritional support following laparotomy for trauma: a randomized prospective trial. *J Trauma* 1986; 26: 882-891.
279. BORZOTTA AP, PENNING S, PAPANADERO B, PAXTON J, MARDESIC S, BORZOTTA R, *et al.* Enteral versus parenteral nutrition after severe closed head injury. *J Trauma* 1994; 37: 459-468.
280. KALFARENTZOS F, KEHAGIAS J, MEAD N, KOKKINIS K, GOGOS CA. Enteral nutrition is superior to parenteral nutrition in severe acute pancreatitis: results of a randomized prospective trial. *Br J Surg* 1997; 84: 1665-1669.
281. BERTOLINI G, IAPICHINO G, RADRIZZANI D, FACCHINI R, SIMINI B, BRUZZONE P, *et al.* Early enteral immunonutrition in patients with severe sepsis: results of an interim analysis of a randomized multicentre clinical trial. *Intensive Care Med* 2003; 29: 834-840.
282. ANGUS DC, BARNATO AE, LINDE-ZWIRBLE WT, WEISSFELD LA, WATSON RS, RICKERT T, *et al.* Use of intensive care at the end of

- life in the United States: an epidemiologic study. *Crit Care Med* 2004; 32: 638-643.
283. BUCKLEY TA, JOYNT GM, TAN PY, CHENG CA, YAP FH. Limitation of life support: frequency and practice in a Hong Kong intensive care unit. *Crit Care Med* 2004; 32: 415-420.
 284. CALLAHAN D. What kind of life. New York: Simon & Schuster; 1990.
 285. CARLET J, THUIS LG, ANTONELLI M, CASSELL J, COX P, HILL N, *et al.* Challenges in end-of-life care in the ICU. Statement of the 5th International Consensus Conference in Critical Care: Brussels, Belgium, April 2003. *Intensive Care Med* 2004; 30: 770-784.
 286. COOK D, ROCKER G, MARSHALL J, SJOKVIST P, DODEK P, GRIFFITH L, *et al.* Withdrawal of mechanical ventilation in anticipation of death in the intensive care unit. *N Engl J Med* 2003; 349: 1123-1132.
 287. ROCKER G, COOK D, SJOKVIST P, WEAVER B, FINFER S, McDONALD E, *et al.* Clinician predictions of intensive care unit mortality. *Crit Care Med* 2004; 32: 1149-1154.
 288. MARSHALL JC, COOK DJ, CHRISTOU NV, BERNARD GR, SPRUNG CL, SIBBALD WJ. Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Crit Care Med* 1995; 23: 1638-1652.
 289. CABRÉ L, SOLSONA JF. Limitación del esfuerzo terapéutico en medicina intensiva. *Med. Intensiva* 2002; 26: 304-311.
 290. LE GALL JR, KLAR J, LEMESHOW S, SAULNIER F, ALBERTI C, ARTIGAS A, *et al.* The Logistic Organ Dysfunction system. A new way to assess organ dysfunction in the intensive care unit. ICU Scoring Group. *JAMA* 1996; 276: 802-810.
 291. KNAUS WA. Probabilistic thinking and intensive care: a world view. *Crit Care Med* 2004; 32: 1231-1232.
 292. Consensus statement on the triage of critically ill patients. Society of Critical Care Medicine Ethics Committee. *JAMA* 1994; 271: 1200-1203.
 293. SNIDER GL. Withholding and withdrawing life-sustaining therapy. All systems are not yet «go». *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151 (2 Pt 1): 279-281.
 294. STUYCK K. Expertos en ética clínica ayudan a pacientes, familias, y personal médico a resolver dilemas difíciles. *OncoLog* 2004; 49 (4).
 295. LUCE JM. Three patients who asked that life support be withheld or withdrawn in the surgical intensive care unit. *Crit Care Med* 2002; 30: 775-780.
 296. GEA-BANACLOCHE JC, OPAL SM, JORGENSEN J, CARCILLO JA, SEPKOWITZ KA, CORDONNIER C. Sepsis associated with immunosuppressive medications: an evidence-based review. *Crit Care Med* 2004; 32 (11 Suppl): S578-590.
 297. SEPKOWITZ KA. Treatment of patients with hematologic neoplasm, fever, and neutropenia. *Clin Infect Dis* 2005; 40 Suppl 4: S253-256.
 298. KOLLEFF MH, SHERMAN G, WARD S, FRASER VJ. Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest* 1999; 115: 462-474.
 299. KOLLEFF MH. Appropriate antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia and sepsis: a necessity, not an issue for debate. *Intensive Care Med* 2003; 29: 147-149.
 300. LEIBOVICI L, DRUCKER M, KONIGSBERGER H, SAMRA Z, HARRARI S, ASHKENAZI S, *et al.* Septic shock in bacteremic patients: risk factors, features and prognosis. *Scand J Infect Dis* 1997; 29: 71-75.
 301. VALLES J, RELLO J, OCHAGAVIA A, GARNACHO J, ALCALA MA. Community-acquired bloodstream infection in critically ill adult patients: impact of shock and inappropriate antibiotic therapy on survival. *Chest* 2003; 123: 1615-1624.
 302. VISCOLI C, CASTAGNOLA E. Treatment of febrile neutropenia: what is new? *Curr Opin Infect Dis* 2002; 15: 377-382.
 303. MASCHMEYER G, NOSKIN GA, RIBAUD P, SEPKOWITZ KA. Changing patterns of infections and antimicrobial susceptibilities. *Oncology (Williston Park)* 2000; 14 (8 Suppl 6): 9-16.
 304. WISPLINGHOFF H, SEIFERT H, WENZEL RP, EDMOND MB. Current trends in the epidemiology of nosocomial bloodstream infections in patients with hematological malignancies and solid neoplasms in hospitals in the United States. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 1103-1110.
 305. MEYER KS, URBAN C, EAGAN JA, BERGER BJ, RAHAL JJ. Nosocomial outbreak of Klebsiella infection resistant to late-generation cephalosporins. *Ann Intern Med* 1993; 119: 353-358.
 306. COLLIN BA, RAMPHAL R. Pneumonia in the compromised host including cancer patients and transplant patients. *Infect Dis Clin North Am* 1998; 12: 781-805, xi.
 307. NEUHAUSER MM, WEINSTEIN RA, RYDMAN R, DANZIGER LH, KARAM G, QUINN JP. Antibiotic resistance among gram-negative bacilli in US intensive care units: implications for fluoroquinolone use. *JAMA* 2003; 289: 885-888.
 308. CRITCHLEY IA, JONES ME, HEINZE PD, HUBBARD D, ENGLER HD, EVANGELISTA AT, *et al.* In vitro activity of levofloxacin against contemporary clinical isolates of Legionella pneumophila, Mycoplasma pneumoniae and Chlamydia pneumoniae from North America and Europe. *Clin Microbiol Infect* 2002; 8: 214-221.
 309. MARTÍNEZ-MARTÍNEZ L, PASCUAL A, SUÁREZ AI, PEREA EJ. In vitro activity of levofloxacin, ofloxacin and D-ofloxacin against coryneform bacteria and Listeria monocytogenes. *J Antimicrob Chemother* 1999; 43 Suppl C: 27-32.
 310. JONES RN, SADER HS, BEACH ML. Contemporary in vitro spectrum of activity summary for antimicrobial agents tested against 18569 strains non-fermentative Gram-negative bacilli isolated in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-2001). *Int J Antimicrob Agents* 2003; 22: 551-556.
 311. SINGH N, GAYOWSKI T, WAGENER MM, MARINO IR. Clinical spectrum of invasive cryptococcosis in liver transplant recipients receiving tacrolimus. *Clin Transplant* 1997; 11: 66-70.

312. LOZANO F, GÓMEZ-MATEOS J, IRLLES JA, MELÉNDEZ B, MARTIN E. Fulminant septic shock in AIDS patients caused by disseminated cryptococcosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999; 18: 151-152.
313. KODURI PR, CHUNDI V, DEMARAIS P, MIZOCK BA, PATEL AR, WEINSTEIN RA. Reactive hemophagocytic syndrome: a new presentation of disseminated histoplasmosis in patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1995; 21: 1463-1465.
314. LÓPEZ AM, WILLIAMS PL, AMPEL NM. Acute pulmonary coccidioidomycosis mimicking bacterial pneumonia and septic shock: a report of two cases. *Am J Med* 1993; 95: 236-239.
315. SIMARRO E, MARIN F, MORALES A, SANZ E, PÉREZ J, RUIZ J. Fungemia due to *Scedosporium prolificans*: a description of two cases with fatal outcome. *Clin Microbiol Infect* 2001; 7: 645-647.
316. RAJ R, FROST AE. *Scedosporium apiospermum* fungemia in a lung transplant recipient. *Chest* 2002; 121: 1714-1716.
317. OCHIAI N, SHIMAZAKI C, UCHIDA R, FUCHIDA S, OKANO A, ASHIHARA E, *et al.* Disseminated infection due to *Scedosporium apiospermum* in a patient with acute myelogenous leukemia. *Leuk Lymphoma* 2003; 44: 369-372.
318. PIZZO PA, ROBICHAUD KJ, GILL FA, WITEBSKY FG. Empiric antibiotic and antifungal therapy for cancer patients with prolonged fever and granulocytopenia. *Am J Med* 1982; 72: 101-111.
319. Empiric antifungal therapy in febrile granulocytopenic patients. EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Group. *Am J Med* 1989; 86 (6 Pt 1): 668-672.
320. WALSH TJ, FINBERG RW, ARNDT C, HIEMENZ J, SCHWARTZ C, BODENSTEINER D, *et al.* Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. *N Engl J Med* 1999; 340: 764-771.
321. BOOGAERTS M, WINSTON DJ, BOW EJ, GARBER G, REBOLI AC, SCHWARER AP, *et al.* Intravenous and oral itraconazole versus intravenous amphotericin B deoxycholate as empirical antifungal therapy for persistent fever in neutropenic patients with cancer who are receiving broad-spectrum antibacterial therapy. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2001; 135: 412-422.
322. WALSH TJ, PAPPAS P, WINSTON DJ, LAZARUS HM, PETERSEN F, RAFFALLI J, *et al.* Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever. *N Engl J Med* 2002; 346: 225-234.
323. HERBRECHT R, DENNING DW, PATTERSON TF, BENNETT JE, GREENE RE, OESTMANN JW, *et al.* Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 2002; 347: 408-415.
324. REX JH, BENNETT JE, SUGAR AM, PAPPAS PG, VAN DER HORST CM, EDWARDS JE, *et al.* A randomized trial comparing fluconazole with amphotericin B for the treatment of candidemia in patients without neutropenia. Candidemia Study Group and the National Institute. *N Engl J Med* 1994; 331: 1325-1330.
325. PHILLIPS P, SHAFRAN S, GARBER G, ROTSTEIN C, SMAILL F, FONG I, *et al.* Multicenter randomized trial of fluconazole versus amphotericin B for treatment of candidemia in non-neutropenic patients. Canadian Candidemia Study Group. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997; 16: 337-345.
326. MORA-DUARTE J, BETTS R, ROTSTEIN C, COLOMBO AL, THOMPSON-MOYA L, SMJETANA J, *et al.* Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2002; 347: 2020-2029.
327. REX JH, PAPPAS PG, KARCHMER AW, SOBEL J, EDWARDS JE, HADLEY S, *et al.* A randomized and blinded multicenter trial of high-dose fluconazole plus placebo versus fluconazole plus amphotericin B as therapy for candidemia and its consequences in nonneutropenic subjects. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 1221-1228.
328. REX JH, WALSH TJ, SOBEL JD, FILLER SG, PAPPAS PG, DISMUKES WE, *et al.* Practice guidelines for the treatment of candidiasis. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 662-678.
329. ARIKAN S, LOZANO-CHIU M, PAETZNICK V, REX JH. In vitro susceptibility testing methods for caspofungin against *Aspergillus* and *Fusarium* isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 327-330.
330. LAVERDIERE M, HOBAN D, RESTIERI C, HABEL F. In vitro activity of three new triazoles and one echinocandin against *Candida* bloodstream isolates from cancer patients. *J Antimicrob Chemother* 2002; 50: 119-123.
331. PFALLER MA, DIEKEMA DJ, MESSER SA, HOLLIS RJ, JONES RN. In vitro activities of caspofungin compared with those of fluconazole and itraconazole against 3,959 clinical isolates of *Candida* spp., including 157 fluconazole-resistant isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 1068-1071.
332. STONE EA, FUNG HB, KIRSCHENBAUM HL. Caspofungin: an echinocandin antifungal agent. *Clin Ther* 2002; 24: 351-77; discussion 329.
333. PFALLER MA, MESSER SA, HOLLIS RJ, JONES RN. Antifungal activities of posaconazole, ravuconazole, and voriconazole compared to those of itraconazole and amphotericin B against 239 clinical isolates of *Aspergillus* spp. and other filamentous fungi: report from SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 2000. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 1032-1037.
334. SUTTON DA. Laboratory evaluation of new antifungal agents against rare and refractory mycoses. *Curr Opin Infect Dis* 2002; 15: 575-582.
335. BOWDEN R, CHANDRASEKAR P, WHITE MH, LI X, PIETRELLI L, GURWITH M, *et al.* A double-blind, randomized, controlled trial of amphotericin B colloidal dispersion versus amphotericin B for treatment of invasive aspergillosis in immunocompromised patients. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 359-366.
336. ULLMANN AJ. Review of the safety, tolerability, and drug interactions of the new antifungal agents caspofungin and voriconazole. *Curr Med Res Opin* 2003; 19: 263-271.

337. ROMERO AJ, POGAMP PL, NILSSON LG, WOOD N. Effect of voriconazole on the pharmacokinetics of cyclosporine in renal transplant patients. *Clin Pharmacol Ther* 2002; 71: 226-234.
338. VENKATARAMANAN R, ZANG S, GAYOWSKI T, SINGH N. Voriconazole inhibition of the metabolism of tacrolimus in a liver transplant recipient and in human liver microsomes. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 3091-3093.
339. PAI MP, ALLEN S. Voriconazole inhibition of tacrolimus metabolism. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 1089-1091.
340. SCHERPBIER HJ, HILHORST MI, KUIJPERS TW. Liver failure in a child receiving highly active antiretroviral therapy and voriconazole. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 828-830.
341. SHORR AF, ABBOTT KC, AGADOA LY. Acute respiratory distress syndrome after kidney transplantation: epidemiology, risk factors, and outcomes. *Crit Care Med* 2003; 31: 1325-1330.
342. BAUGHMAN RP. Cytomegalovirus: the monster in the closet? *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 1-2.
343. LJUNGMAN P, GRIFFITHS P, PAYA C. Definitions of cytomegalovirus infection and disease in transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 1094-1097.
344. LJUNGMAN P, WARD KN, CROOKS BN, PARKER A, MARTINO R, SHAW PJ, *et al.* Respiratory virus infections after stem cell transplantation: a prospective study from the Infectious Diseases Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2001; 28: 479-484.
345. MCCARTHY AJ, KINGMAN HM, KELLY C, TAYLOR GS, CAUL EO, GRIER D, *et al.* The outcome of 26 patients with respiratory syncytial virus infection following allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1999; 24: 1315-1322.
346. ABDALLAH A, ROWLAND KE, SCHEPETIUK SK, TO LB, BARDY P. An outbreak of respiratory syncytial virus infection in a bone marrow transplant unit: effect on engraftment and outcome of pneumonia without specific antiviral treatment. *Bone Marrow Transplant* 2003; 32: 195-203.
347. LJUNGMAN P, RIBAUD P, EYRICH M, MATTHES-MARTIN S, EINSELE H, BLEAKLEY M, *et al.* Cidofovir for adenovirus infections after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a survey by the Infectious Diseases Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2003; 31: 481-486.
348. MORISHITA K, KODO H, ASANO S, FUJII H, MIWA S. Fulminant varicella hepatitis following bone marrow transplantation. *JAMA* 1985; 253: 511.
349. JOHNSON JR, EGAAS S, GLEAVES CA, HACKMAN R, BOWDEN RA. Hepatitis due to herpes simplex virus in marrow-transplant recipients. *Clin Infect Dis* 1992; 14: 38-45.
350. WANG WH, WANG HL. Fulminant adenovirus hepatitis following bone marrow transplantation. A case report and brief review of the literature. *Arch Pathol Lab Med* 2003; 127: e246-248.
351. OZER H, ARMITAGE JO, BENNETT CL, CRAWFORD J, DEMETRI GD, PIZZO PA, *et al.* 2000 update of recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: evidence-based, clinical practice guidelines. American Society of Clinical Oncology Growth Factors Expert Panel. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3558-3585.
352. GARCÍA-CARBONERO R, MAYORDOMO JI, TORNAMIRA MV, LÓPEZ-BREA M, RUEDA A, GUILLEM V, *et al.* Granulocyte colony-stimulating factor in the treatment of high-risk febrile neutropenia: a multicenter randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 31-38.
353. PRESNEILL JJ, HARRIS T, STEWART AG, CADE JF, WILSON JW. A randomized phase II trial of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor therapy in severe sepsis with respiratory dysfunction. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 138-143.
354. ROOT RK, LODATO RF, PATRICK W, CADE JF, FOTHERINGHAM N, MILWEE S, *et al.* Multicenter, double-blind, placebo-controlled study of the use of filgrastim in patients hospitalized with pneumonia and severe sepsis. *Crit Care Med* 2003; 31: 367-373.
355. NIEDERMAN MS. Granulocyte colony-stimulating factor for severe pneumonia: what do we do when the best laid plans for men (and mice and rats.) fail? *Crit Care Med* 2003; 31: 635-637.
356. CHENG AC, STEPHENS DP, CURRIE BJ. Granulocyte-Colony Stimulating Factor (G-CSF) as an adjunct to antibiotics in the treatment of pneumonia in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2004: CD004400.
357. FULBROOK P, MOONEY S. Care bundles in critical care: a practical approach to evidence-based practice. *Nurs Crit Care* 2003; 8: 249-255.
358. JACOBI J, FRASER GL, COURSIGN DB, RIKER RR, FONTAINE D, WITTBRODT ET, *et al.* Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult. *Crit Care Med* 2002; 30: 119-141.
359. DETRICHE O, BERRE J, MASSAUT J, VINCENT JL. The Brussels sedation scale: use of a simple clinical sedation scale can avoid excessive sedation in patients undergoing mechanical ventilation in the intensive care unit. *Br J Anaesth* 1999; 83: 698-701.
360. RIKER RR, PICARD JT, FRASER GL. Prospective evaluation of the Sedation-Agitation Scale for adult critically ill patients. *Crit Care Med* 1999; 27: 1325-1329.
361. DEVLIN JW, BOLESKI G, MLYNAREK M, NERENZ DR, PETERSON E, JANKOWSKI M, *et al.* Motor Activity Assessment Scale: a valid and reliable sedation scale for use with mechanically ventilated patients in an adult surgical intensive care unit. *Crit Care Med* 1999; 27: 1271-1275.
362. ELY EW, MEADE MO, HAPONIK EF, KOLLEF MH, COOK DJ, GUYATT GH, *ET AL.* Mechanical ventilator weaning protocols driven by nonphysician health-care professionals: evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2001; 120 (6 Suppl): 454S-463S.
363. CRUNDEN E, BOYCE C, WOODMAN H, BRAY B. An evaluation of the impact of the ventilator care bundle. *Nurs Crit Care* 2005; 10: 242-246.

364. KRISHNAN JA, MOORE D, ROBESON C, RAND CS, FESSLER HE. A prospective, controlled trial of a protocol-based strategy to discontinue mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 673-678.
365. RUSHFORTH K. A randomised controlled trial of weaning from mechanical ventilation in paediatric intensive care (PIC). Methodological and practical issues. *Intensive Crit Care Nurs* 2005; 21: 76-86.
366. BLACKWOOD B, WILSON-BARNETT J, TRINDER J. Protocolized weaning from mechanical ventilation: ICU physicians' views. *J Adv Nurs* 2004; 48: 26-34.
367. BUMROONGKIT C, LIWSRISAKUN C, DEESOMCHOK A, THEERAKITTIKUL T, POTHIRAT C. Efficacy of weaning protocol in medical intensive care unit of tertiary care center. *J Med Assoc Thai* 2005; 88: 52-57.
368. GRAP MJ, STRICKLAND D, TORMEY L, KEANE K, LUBIN S, EMERSON J, *et al.* Collaborative practice: development, implementation, and evaluation of a weaning protocol for patients receiving mechanical ventilation. *Am J Crit Care* 2003; 12: 454-460.
369. WALSH TS, DODDS S, McARDLE F. Evaluation of simple criteria to predict successful weaning from mechanical ventilation in intensive care patients. *Br J Anaesth* 2004; 92: 793-799.
370. DRIES DJ, MCGONIGAL MD, MALIAN MS, BOR BJ, SULLIVAN C. Protocol-driven ventilator weaning reduces use of mechanical ventilation, rate of early reintubation, and ventilator-associated pneumonia. *J Trauma* 2004; 56: 943-51; discussion 951-952.
371. VOGELZANG M, ZIJLSTRA F, NIJSTEN MW. Design and implementation of GRIP: a computerized glucose control system at a surgical intensive care unit. *BMC Med Inform Decis Mak* 2005; 5: 38.
372. THOMAS AN, MARCHANT AE, OGDEN MC, COLLIN S. Implementation of a tight glycaemic control protocol using a web-based insulin dose calculator. *Anaesthesia* 2005; 60: 1093-1100.
373. BLAND DK, FANKHANEL Y, LANGFORD E, LEE M, LEE SW, MALONEY C, *et al.* Intensive versus modified conventional control of blood glucose level in medical intensive care patients: a pilot study. *Am J Crit Care* 2005; 14: 370-376.
374. LAVER S, PRESTON S, TURNER D, MCKINSTRY C, PADKIN A. Implementing intensive insulin therapy: development and audit of the Bath insulin protocol. *Anaesth Intensive Care* 2004; 32: 311-316.
375. GEERTS WH, PINEO GF, HEIT JA, BERGQVIST D, LASSEN MR, COLWELL CW, *et al.* Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126 (3 Suppl): 338S-400S.
376. KANTOROVA I, SVOBODA P, SCHEER P, DOUBEK J, REHORKOVA D, BOSAKOVA H, *et al.* Stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: a randomized controlled trial. *Hepatogastroenterology* 2004; 51: 757-761.
377. TRYBA M. Sucralfate versus antacids or H2-antagonists for stress ulcer prophylaxis: a meta-analysis on efficacy and pneumonia rate. *Crit Care Med* 1991; 19: 942-949.
378. PROD'HOM G, LEUENBERGER P, KOERFER J, BLUM A, CHIOLERO R, SCHALLER MD, *et al.* Nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients receiving antacid, ranitidine, or sucralfate as prophylaxis for stress ulcer. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 1994; 120: 653-662.
379. PHILLIPS JO, METZLER MH, PALMIERI MT, HUCKFELDT RE, DAHL NG. A prospective study of simplified omeprazole suspension for the prophylaxis of stress-related mucosal damage. *Crit Care Med* 1996; 24: 1793-1800.
380. VINCENT JL, BERNARD GR, BEALE R, DOIG C, PUTENSEN C, DHAINAUT JF, *et al.* Drotrecogin alfa (activated) treatment in severe sepsis from the global open-label trial ENHANCE: further evidence for survival and safety and implications for early treatment. *Crit Care Med* 2005; 33: 2266-2277.
381. GIULIANO KK, KLEINPELL R. The use of common continuous monitoring parameters: a quality indicator for critically ill patients with sepsis. *AACN Clin Issues* 2005; 16: 140-148.
382. RUFFELL AJ. Sepsis strategies: an ICU package? *Nurs Crit Care* 2004; 9: 257-263.
383. SHAPIRO NI, HOWELL MD, TALMOR D, NATHANSON LA, LISBON A, WOLFE RE, *et al.* Serum lactate as a predictor of mortality in emergency department patients with infection. *Ann Emerg Med* 2005; 45: 524-528.
384. LEVY MM, FINK MP, MARSHALL JC, ABRAHAM E, ANGUS D, COOK D, *et al.* 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003; 31: 1250-1256.
385. GUYATT G, GUTTERMAN D, BAUMANN MH, ADDRIZZO-HARRIS D, HYLEK EM, PHILLIPS B, *et al.* Grading strength of recommendations and quality of evidence in clinical guidelines: report from an American college of chest physicians task force. *Chest* 2006; 129: 174-181.
386. ANNANE D, AEGERTER P, JARS-GUINCESTRE MC, GUIDET B. Current epidemiology of septic shock: the CUB-Rea Network. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 165-172.
387. ALBERTI C, BRUN-BUISSON C, BURCHARDI H, MARTIN C, GOODMAN S, ARTIGAS A, *et al.* Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study. *Intensive Care Med* 2002; 28: 108-121.
388. HEYLAND DK, DHALIWAL R, DAY A, JAIN M, DROVER J. Validation of the Canadian clinical practice guidelines for nutrition support in mechanically ventilated, critically ill adult patients: results of a prospective observational study. *Crit Care Med* 2004; 32: 2260-2266.
389. TORRES A, SERRA-BATLLES J, ROS E, PIERA C, PUIG DE LA BELLACASA J, COBOS A, *et al.* Pulmonary aspiration of gastric contents in patients receiving mechanical ventilation: the effect of body position. *Ann Intern Med* 1992; 116: 540-543.
390. IBANEZ J, PENAFIEL A, RAURICH JM, MARSE P, JORDA R, MATA F. Gastroesophageal reflux in intubated patients receiving enteral nutrition: effect of supine and semirecumbent positions. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1992; 16: 419-422.

391. KOLLEF MH. Ventilator-associated pneumonia. A multivariate analysis. JAMA 1993; 270: 1965-1970.
392. HEYLAND DK, COOK DJ, DODEK PM. Prevention of ventilator-associated pneumonia: current practice in Canadian intensive care units. J Crit Care 2002; 17: 161-167.
393. DRAKULOVIC MB, TORRES A, BAUER TT, NICOLAS JM, NOGUE S, FERRER M. Supine body position as a risk factor for nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients: a randomised trial. Lancet 1999; 354: 1851-1858.

Correspondencia:
CARMELO DUEÑAS, MD
Correo electrónico: crdc2001@hotmail.com
Bogotá, Colombia.