

INTRODUCCIÓN

La sepsis es una entidad cada vez más común debido al aumento de técnicas invasivas, catéteres endovenosos, prótesis e injertos intravasculares, lo que ha llevado a un aumento progresivo de la incidencia de bacteriemias, principalmente intrahospitalarias. La sepsis continúa siendo una causa dominante de morbilidad, sobre todo en los pacientes hospitalizados, con una mortalidad aproximada al 50% en caso de shock séptico.

DEFINICIÓN

La sepsis es la respuesta sistémica a una infección. La inflamación es la respuesta esencial del huésped, siendo el desbalance de esta respuesta la que explicaría el inicio y el progreso de la sepsis, resultando en una liberación desproporcionada de mediadores pro-inflamatorios responsables de la vasodilatación, inflamación sistémica y daño tisular generalizado.

En el año 1992, la sociedad médica de cuidados críticos definió los siguientes conceptos:

- **Infección:** Es un fenómeno microbiológico caracterizado por la respuesta inflamatoria a la presencia de microorganismos o a la invasión de tejidos normalmente estériles del huésped por los mismos.

- **Bacteriemia:** Presencia de bacterias viables en sangre, confirmada por medio de cultivos. Puede ser transitoria.

- **Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS):** Es una respuesta inflamatoria diseminada ante una variedad de insultos clínicos severos, **los que pueden ser infecciosos o no**. Ejemplos: pancreatitis, trauma severo, insuficiencia cardíaca severa.

El **SIRS** se reconoce por la presencia de dos o más de los siguientes:

Temperatura > a 38° C o < a 36° C.
 Frecuencia respiratoria > a 20 por minuto o PCO₂ < a 32 mmHg
 Frecuencia cardíaca > a 90 latidos por minuto.
 Recuento de glóbulos blancos > a 12000 por mm³ o < a 4000 por mm³ (o más de 10% de formas inmaduras).

- **Sepsis:** En dicha entidad existe evidencia clínica de infección (foco infeccioso), debiendo además estar presentes los signos de SIRS. (SIRS + FOCO)

Sepsis severa: Se considera severa cuando se asocia a disfunción orgánica, hipoperfusión, (incluyendo acidosis láctica, oliguria, alteraciones agudas del status mental o hipoxemia) y/o hipotensión.

Disfunción orgánica: 1 o más de los siguientes

- Cardiovascular: TAS menor o igual a 90, TAM menor o igual a 70 que mejora con fluido terapia
- Renal: diuresis < 0.5 ml/kg/h durante 1 h, a pesar de fluido terapia adecuada.
- Respiratorio: PAFI menor o igual a 250, o menor o igual a 200 si el pulmón es el único órgano afectado con disfunción.
- Sangre: plaquetopenia < 80.000 o descenso mayor a 50 % de la cifra mas alta en los últimos 3 días
- Acidosis metabólica no explicada por otra causa: pH menor o igual a 7.30 o exceso de base menor o igual a -5 meq/l. Y lactato plasmático mayor a 1.5 veces del valor limite superior normal.

Shock séptico: Sepsis asociada a hipotensión (TAS <90 o 40 mmHg menor que la TA basal del paciente) durante 1 hora luego de una resucitación adecuada con fluidos con necesidad de vasopresores para mantener una TA adecuada, que se manifiesta por la presencia de alteraciones de la perfusión de órganos, que pueden incluir pero no limitarse a acidosis láctica, oliguria, alteraciones agudas del estado mental.

Shock refractario: Es aquel que persiste por más de 1 hora y no responde al suministro de fluidos ni de inotrópicos u otra medida terapéutica.

Fallo orgánico múltiple: Alteración aguda de la función orgánica en un enfermo de modo tal que la homeostasis no puede mantenerse sin intervención médica

En conclusión todos estos procesos forman un continuo de un síndrome que se inicia con la entrada de microorganismos a un huésped.

FISIOPATOGENIA

Una respuesta inflamatoria normal tiende a ser local y a contener el proceso infeccioso. En el sitio de la injuria el endotelio expresa moléculas de adhesión a PMNs produciéndose la adherencia, quimiotaxis, fagocitosis, y muerte bacteriana. Este proceso es regulado a través del balance entre la producción de citoquinas pro-inflamatorias liberadas por macrófagos activados. La pérdida de este control local o una respuesta exagerada, se traduce en una respuesta sistémica anormal, que se identifica clínicamente como SIRS.

La sepsis puede definirse como "**una inflamación intravascular maligna**", no controlada, disbalanceada, y autosostenida. Las consecuencias de la reacción proinflamatoria sistémica incluyen: **daño endotelial, disfunción microvascular, alteración de la oferta de oxígeno a los tejidos e**

injuria multiorgánica, anergia e inmunosupresión.

Ningún órgano esta libre de las consecuencias inflamatorias de la sepsis.

A nivel **circulatorio** los mediadores inflamatorios producen vasodilatación y aumento de la permeabilidad vascular (hipotensión arterial y disminución de las resistencias vasculares sistémicas), siendo los responsables de este proceso el óxido nítrico producido por el endotelio, prostaciclina y una menor secreción de ADH. Como consecuencia se altera la redistribución de sangre desde el lecho esplácnico a órganos vitales como corazón y cerebro. La hipotensión arterial es la expresión más severa de la disfunción circulatoria en la sepsis.

La alteración de la microcirculación es clave en el desarrollo de falla multiorgánica. En la sepsis se produce una alteración funcional en los capilares imposibilitando la máxima extracción de oxígeno (**menor extracción tisular de O₂**), alterando la cadena de fosforilación oxidativa, desviando el metabolismo a la anaerobiosis con producción de lactato.

Como consecuencia de la disfunción endotelial se produce edema tisular por aumento de la permeabilidad vascular, el endotelio pierde su propiedad anticoagulante, hay up-regulation de moléculas de adhesión, microtrombosis con microinfartos, CID, perpetuando así el mecanismo de lesión tisular.

A nivel **cardiovascular** inicialmente se produce un aumento del gasto cardíaco (no aumentando en ancianos o pacientes con enfermedad cardíaca previa) para mantener una TA adecuada en presencia de vasodilatación sistémica por disminución de RVS

Se ha puesto en evidencia que la depresión miocárdica, inducida por sustancias cardiodepresoras como TNF α , IL1 y NO, juega un rol fundamental en el shock séptico, siendo esta caracterizada por dilatación biventricular reversible, disminución de la función contráctil y de la respuesta a la reanimación con fluidos EV.

Además ciertos mediadores (endotelina, TxA₂, acidosis, microembolias, hipoxia) producen hipertensión pulmonar.

A nivel **pulmonar** como consecuencia de la disfunción endotelial, se produce aumento de la permeabilidad vascular resultando en edema intersticial y alveolar, con el potencial desarrollo de SDRA.

El deterioro de la función **renal** se produce por NTA.

La **hiperglucemia** se produce por el aumento de las hormonas de stress con disminución de la liberación de insulina, y la gluconeogénesis inducida por el TNF. Este aumento de la glucemia contribuye a perpetuar el proceso inflamatorio de la sepsis. El metabolismo se torna hipercatabólico.

ETIOLOGÍA

La sepsis se puede observar tanto en pacientes con infecciones extrahospitalarias como intrahospitalarias, siendo más frecuente en el ámbito intrahospitalario debido tanto al estado inmunológico de los pacientes como a los múltiples procedimientos invasivos a los que se ven sometidos.

En la sepsis de la comunidad debe tenerse en cuenta como factores de riesgo:

- Drogadicción endovenosa: S.aureus, Candida
- HIV: TBC, MAI, Salmonella, Cryptococo, Histoplasma, Strongiloides stercoralis asociado a bacteriemias por E.coli.
- Antecedente de patología urinaria o biliar: enterobacterias
- Área endémica.

Con respecto a las infecciones nosocomiales, las más frecuentes son respiratorias, seguidas por las infecciones urinarias, relacionadas a catéter, las de heridas quirúrgicas y otros focos. Los gérmenes varían de acuerdo a si el paciente está internado o no. En líneas generales, en los últimos años ha aumentado la incidencia de sepsis por gram positivos (40%), manteniéndose estable la de gram negativos (35%) y polimicrobiano (11%), con marcado incremento en la última década de sepsis por hongos (Candida: neutropenia, uso ATB amplio espectro, corticoides, nutrición parenteral) y parásitos.

Paralelo al aumento de las fungemias se produjo un claro descenso de sepsis por anaerobios (2%) debido al empleo de ATB adecuado en forma precoz y la profilaxis quirúrgica.

Los factores de riesgo para el desarrollo de SIRS en pacientes internados en sala general (no UTI) son: mayores de 70 años, daño crónico de órganos (hígado, riñón), cateterismo vesical prolongado, alteraciones del estado de conciencia, neutropenia, hemocultivos positivos, lesiones cutáneas extensas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas de la sepsis pueden ser muy polimórficas y están superpuestas a la gravedad del cuadro, suelen superponerse a los signos y síntomas de la enfermedad subyacente y de la infección primaria del paciente.

En cuanto a las infecciones bacterianas existen ciertos signos y síntomas que sugieren una infección sistémica.

1. Primarios

- **FIEBRE.** La ausencia de fiebre es frecuente en ancianos, urémicos, alcohólicos, desnutridos.
- **HIPOTERMIA.** Asociado a mayor mortalidad.
- **ESCALOFRIOS.** Suele anunciar la presencia de bacteriemia
- **HIPERVENTILACIÓN.** Signo precoz
- **LESIONES EN PIEL**

- Púrpuras o petequias en caso de meningococo, o por coagulopatía.
- Ectima gangrenoso: en neutropénicos, por pseudomona
- Eritrodermia generalizada: SST por stafilo o strepto
- Livideces por hipoperfusión
- Púrpura fulminante: shock séptico + CID. Necrosis hemorrágica de partes distales.
- CAMBIOS EN EL STATUS MENTAL. Generalmente en ancianos o pacientes con alteraciones neurológicas previas. La encefalopatía séptica se puede manifestar desde confusión hasta coma, es un diagnóstico de exclusión, asociándose más frecuente a sepsis por estafilococo o cándida

2. Complicaciones

- HIPOTENSIÓN
- SANGRADOS.
- LEUCOPENIA.
- TROMBOCITOPENIA.
- POLINEUROPATIA DEL PACIENTE CRITICO. Trastorno axonal sensitivo-motor
- FALLAS ORGÁNICAS:
 - PULMON: hipoxemia, acidosis, cianosis
 - RIÑÓN: Oliguria, anuria, acidosis.
 - HIGADO: Ictericia.
 - CORAZÓN: Falla congestiva.

Las fallas orgánicas más importantes están representadas por el SDRA, la coagulopatía (CID) y la insuficiencia renal aguda (IRA).

DIAGNOSTICO

Se basa en 3 pilares:

- **MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y/O SIGNOS DE SIRS**
- **EXAMENES COMPLEMENTARIOS**
- **Hemograma completo con recuento diferencial y de plaquetas.** Leucocitosis con desviación a la izquierda y plaquetopenia, aunque puede existir leucopenia, lo cual está asociado con un pronóstico más desfavorable. Una hemólisis activa se puede ver en caso de bacteriemia por clostridios, paludismo, reacción medicamentosa, o CID (en frotis se ven las alteraciones microangiopáticas en este último caso).
- **Función renal. Calcio, fósforo, magnesio.** IRA o IRC reagudizada
- **Hepatograma.** Aumento de la bilirrubina y de las transaminasas en estadio más avanzado
- **Glucemia.** Hiperglucemia o hipoglucemia más raramente.

- **Coagulograma** con fibrinógeno, si es posible dímero D, PDF y recuento de factores para evidenciar CID.
- **Gases arteriales con lactato e ionograma.** Etapa precoz: alcalosis respiratoria, posteriormente se agrega acidosis metabólica con GAP aumentado por acidosis láctica. Hipoxemia y deterioro del PAFI. El aumento del lactato se asocia a mayor mortalidad.
- **RX Tórax frente y perfil**
- **Sedimento urinario**
- **Rx abdomen o ecografía abdomino-renal** si hay sospecha de foco abdominal
- Si existe deterioro del status mental se deberá evaluar la necesidad de realizar **TAC** de cerebro y posterior **PL**.
- **ECG.**
- Eventualmente amilasa, lipasa y enzimas cardíacas
- **Otros reactantes de fase aguda** Eritrosedimentación, PCR, procalcitonina, proteinograma electroforético. La PCR y la procalcitonina aumentan en correlación con la gravedad del proceso séptico. La procalcitonina aumenta en la sepsis bacteriana generalizada, por lo tanto se la ha utilizado como un marcador diagnóstico y un indicador de gravedad y pronóstico.
- **EXAMENES MICROBIOLÓGICOS.**

Se realizarán hemocultivos, urocultivos, y cultivos de todos los sitios y líquidos biológicos sospechosos, enviando muestras para cultivos de gérmenes comunes, micobacterias, hongos y parásitos, sin olvidar realizar serologías específicas para virus. Debemos recordar que la toma de cultivos se realiza previa al comienzo de administración de los antibióticos, y que los cultivos pueden resultar negativos debido a tratamiento antibiótico precoz.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL: Situaciones no-infecciosas que pueden simular sepsis

- IAM
- TEP
- Pancreatitis aguda
- Embolia grasa
- Embolia de líquido amniótico
- Insuficiencia suprarrenal
- Hemorragia digestiva
- Reacciones transfusionales
- Reacciones adversas a drogas
- Grandes quemados
- Politraumatismo
- Síndrome de lisis tumoral
- Vasculitis-SAF
- Otras causas de shock distributivo: shock neurogénico, anafiláctico
- Otras causas de estado hiperdinámico: beri-beri, hipertiroidismo, Paget, fístulas A-V, sde carcinoide, cirrosis.

- Mastocitosis sistémica

TRATAMIENTO

El shock séptico es una **emergencia medica**, requiere un tratamiento inmediato para impedir o limitar la progresión a falla multiorgánica.

1. **REANIMACION CARDIOVASCULAR.**
2. **TRATAMIENTO ATB Y REMOCIÓN DEL FOCO.** Ver capítulos correspondientes
3. **TRATAMIENTO DE LAS COMPLICACIONES.**

Las alteraciones hemodinámicas en el shock séptico las podemos dividir en dos:

- Shock hiperdinámico (caliente): hipotensión arterial, bajas RVS, alto GC, extremidades calientes
- Shock hipodinámico (frío): hipotensión arterial, bajas RVS, bajo GC, extremidades frías

PATRONES HEMODINAMICOS EN EL SHOCK

Variable fisiológica	Precargas	Función de bomba	Poscarga	Perfusión tisular
Swan-Ganz	Presión Wedge	Gasto cardíaco	RVS	Sat V O2
Hipovolémico	Disminuido	Disminuido	Aumentado	Disminuido
Cardiogénico	Aumentado	Disminuido	Aumentado	Disminuido
Distributivo (Séptico)	Disminuida o normal	Aumentado	Disminuido	Disminuido

MANEJO HEMODINAMICO INICIAL DEL SHOCK SÉPTICO EN SALA.

El objetivo es **mantener la perfusión tisular**, contrarrestando la hipotensión arterial producida por el pasaje de plasma al intersticio por aumento de la permeabilidad vascular, vasoplejía capilar, y la depresión miocárdica.

- 1) **FLUIDOTERAPIA ENDOVENOSA:** debido a la hipovolemia relativa en el shock séptica la indicación inicial es la reposición rápida y enérgica de líquidos endovenosos, al menos que coexistan signos clínicos o radiológicos de insuficiencia cardíaca. Inicialmente aportar 1 o 2 litros de solución fisiológica. Ningún estudio randomizado y controlado desmóstró mejores resultados sobre la administración de solución fisiológica vs. albúmina o coloides. Tener presente que los pacientes sépticos son mas susceptibles a desarrollar edema pulmonar, por lo que no se debe sobrepasar una PVC mayor a 12 (o presión wedge mayor a 16).

Luego de la expansión inicial, cuanto liquido debe ser administrado? Evaluar si alcanzamos las siguientes metas: PVC de 8, evaluar presencia de edema pulmonar, perfusión periférica (sensorio, diuresis mayor a 0.7 ml/kg/hora, perfusión cutánea), corrección de la hipoxia tisular, tensión arterial media (TAM) mayor a 65 o tensión arterial sistólica (TAS) mayor a 90.

En caso de haber alcanzado las metas tras la expansión inicial (sepsis grave según la definición) suspender las expansiones e indicar PHP amplio. Reevaluar constantemente situación hemodinámica del paciente, por eventual descompensación y requerimiento de nuevas expansiones e inotrópicos.

Ahora bien si luego de la expansión inicial persiste la hipotensión arterial TAS menor a 90 o TAM menor a 65, o desarrolla edema pulmonar, se indicaran inotrópicos.

- 2) **INOTROPICOS:**

Mejorar el GC y elevar las RVS

—————► Mantener buena **perfusión** periférica

DROGA	RECEPTOR				DOSIS	EFECTO
	Alfa 1	Beta 1	Beta 2	Dopaminergic		
Dopamina	0	+	0	++	2-5 g/kg/m	↑ GC RVS
	+	++	0	++	5-10 g/kg/m	↑ GC
	++	++	0	++	10-20 g/kg/m	↑↑ RVS
Noradrenalina	+++	+	0	0	0.05-1 g/kg/m	↑ RVS
Dobutamina	0/+	+++	++	0	2.5-20 g/kg/m	↑ GC RVS

La **dopamina** tiene una variedad de efectos dependientes de la dosis. Siendo inotrópica positiva en dosis intermedias, y vasopresora por estimulación alfa en dosis altas. Las dosis bajas de dopamina 1-2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ son vasodilatadoras mesentéricas, renal, cerebral y coronario por estimulación dopaminérgica. Hasta el momento no hay evidencia clínica o experimental que la dopamina a "dosis diuréticas" tengan efecto protector de la función renal, incluso a estas dosis bajas se corre el riesgo de desarrollar hipotensión, por estímulo dopaminérgico D1 antes mencionado.

Noradrenalina: vasopresor, leve efecto positivo sobre GC. Tiene la ventaja de no ser taquicardizante como la dopamina. Útil en patrón hiperdinámico.

Dobutamina: inotrópico y cronotrópico positivo. Por efecto B2 es vasodilatador, disminuye las RVS, por lo que es un agente **HIPOTENSOR, por lo que debe asociarse siempre con noradrenalina en caso de shock séptico**. Útil en caso de hipoperfusión tisular, asociada a noradrenalina.

¿QUE INOTROPICO USAR?

Generalmente en sala utilizamos dopamina. En caso de shock hipodinámicos o bajo gasto cardiaco también podemos asociar dobutamina-noradrenalina.

Tener en cuenta los posibles efectos adversos de los inotrópicos:

- **Hipoperfusión** de órganos por vasoconstricción excesiva, exacerbando el daño tisular desencadenado por sepsis (riesgo de isquemia intestinal y eventual traslocación bacteriana.)
- **Isquemia miocárdica y Arritmias:** taquicardia la arritmia mas común, especialmente por dopamina, considerar en caso de taquicardia excesiva noradrenalina (asociar a dobutamina). La taquicardia empeora la perfusión miocárdica. Los inotrópicos aumentan el consumo de O₂ miocárdico. Realizar ECG diario.
- **Extravasación:** necrosis de la piel en caso de infiltración. TTO: diluir 1 amp. Fentolamina (5-10 mg) en 5-10 ml de SF e inyectar subcutánea. Esta complicación se EVITA administrando los inotrópicos por vía central.
- **Hiperglucemia:** se ve mas con el uso de noradrenalina.

3) TRATAMIENTO DE LA HIPOXIA TISULAR:

Transporte de O₂= Volumen minuto X contenido arterial O₂ (Hb X Sat O₂)

- **Elevar el contenido arterial de oxígeno:** aumentando la FIO₂, optimizando los valores de hemoglobina (Hb 10) con trasfusión de GR, PEEP en paciente en ARM.

- **Aumentar el gasto cardíaco:** fluidoterapia en caso de precargas bajas, inotropicos en caso de buenas precargas. El volumen minuto (normal 4-8 L/min) se puede estimar por ley de Fick

VM en ml/min= Consumo de O₂ (VO₂) / diferencia arteriovenosa.

El consumo de O₂ en la practica se estima un valor de 220-290 mL/min. La D a-v es la diferencia entre el contenido arterial y venoso mixto de oxígeno: (SaO₂ - SvO₂) X Hb X 1,34

Si la saturación es 98% se utiliza 0,98.

Lograr una saturación venosa mixta de oxígeno mayor a 70 y un ácido láctico menor 2. Al inicio la SAT VO₂ mixta esta disminuida por mayor extracción tisular, en el shock séptico avanzado esta normal o aumentada por bloqueo de la fosforilación oxidativa.

4) CORTICOIDES: se administran en shock séptico considerando la posibilidad de insuficiencia suprarrenal absoluta o relativa, que se puede evidenciar por la prueba de estimulación con cosintropina. Se administra hidrocortisona 50 mg cada 6 horas por 7 días.

TTO DE LAS COMPLICACIONES: evaluar requerimiento de ARM, diálisis, transfusiones

- **TTO GENERAL:**
- Comenzar alimentación en forma precoz una vez estabilizado el paciente, prefiriéndose la via enteral.
- Indicar profilaxis para hemorragia digestiva y TVP.
- Indicar **HGT**, corregir enérgicamente las glucemias a valores de 120 mg/dl.

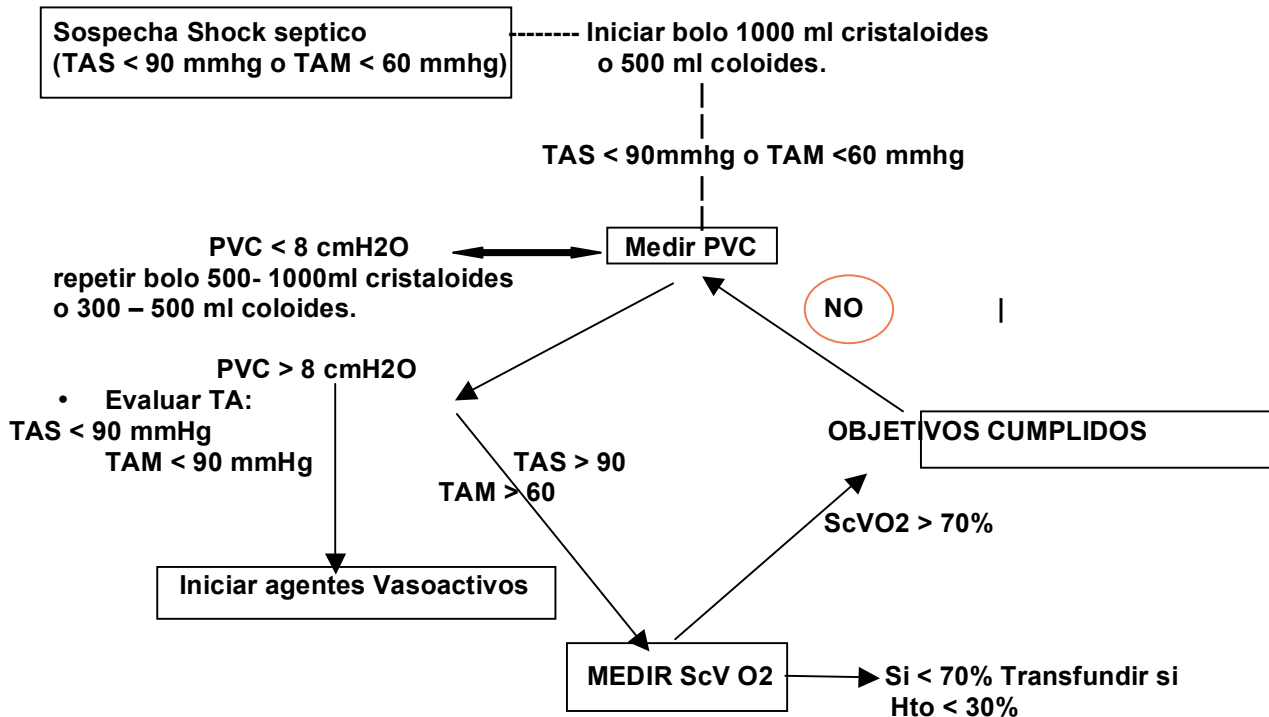
OBJETIVOS EN EL SHOCK SÉPTICO

PVC entre 8-12
 TAM mayor a 65. No sobrepasar 90
 SAT venosa mixta mayor a 70
 HTO mayor o igual a 30, o Hb mayor o igual a 10
 ACIDO LACTICO en sangre menor a 2
 DIURESIS mayor a 0.7 ml/kg/h
 MONITOREO DE FUNCIONES ORGANICAS

MORTALIDAD EN SEPSIS

- SIRS 7%
- SEPSIS 16%
- SEPSIS SEVERA 20%
- SHOCK SÉPTICO 46%

Algoritmo de manejo en Shock Septico



OBJETIVOS:

- TAS > 90mmHg
- TAM > 60 mmHg
- PVC > 8 cmH2O
- ScVO2 >70%

OTROS TRATAMIENTOS

- **Proteína C reactiva (drotrecogin alfa):** indicada en pacientes graves en UTI con score de Apache mayor o igual a 25. Inhibe a las citoquinas, tiene efectos profibrinolíticos y anticoagulantes, aumenta la incidencia de sangrados, siendo el stroke hemorrágico el mas grave.. Mejora los patrones hemodinámicas y las fallas multiorgánicas, reduce la duración del shock, reduce la mortalidad. Alto costo.

TRATAMIENTOS EN FASES DE INVESTIGACION

El shock séptico es una respuesta inflamatoria excesiva e inadecuada que lleva a la inmunosupresión en respuesta al insulto infeccioso.

La relevancia clínica de esta situación es evidenciable por la elevada frecuencia de patógenos poco virulentos, así como el aislamiento de bacterias, virus u hongos multirresistentes hallados en rescates microbiológicos (ej Acinetobacter, Candida, Pseudomona, CMV).

La sepsis puede ser considerada como una carrera entre la respuesta inmune del huésped y los distintos patógenos, estos últimos muestran una ventaja al poder inducir la apoptosis en las células inmunes efectoras, suprimir la expresión de las moléculas de clase II del sistema HLA, incrementar la expresión de moléculas coestimuladoras negativas como la proteína monocito-macrofágica conocida como 'proteína de muerte programada 1 y su ligando' (PD1- PD1 L) halladas recientemente en pacientes infectados con el virus HIV, incrementar las citocinas pro-inflamatorias (IL 10, TNF, etc), y elevar los niveles de células T reguladoras y células mieloides de supresión.

Una potencial estrategia para evitar la inmunosupresión por sepsis sería el tratamiento con IL inmunoestimuladoras (IL 7 y 15).

Se cree que en el futuro la inmunoterapia va a ser adaptada a las necesidades de cada paciente en particular, por ejemplo estudios recientes con GM-CSF muestran resultados positivos en aquellos pacientes con una significativa depresión de HLA-DR en monocitos.

La citometría de flujo podría ayudar al cuantificar la expresión de moléculas coestimuladoras negativas (PD1- PD1 L) en leucocitos.

Pacientes con infección por CMV o reactivación por HSV tipo I o aquellos con sepsis por patógenos oportunistas son buenos candidatos para la terapia inmunoestimuladora.

Citas bibliograficas:

- Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. Intensive Care Med 2008;34(1):17–60.
- Richard S. Hotchkiss, M.D., and Steven Opal, M.D. Immunotherapy for Sepsis — A New Approach against an Ancient Foe. *engl j med* 363;1 nejm.org july 1, 2010.
- Matthew R. Morrell, MDa, Scott T. Micek, PharmDb, Marin H. Kollef, MD. The Management of Severe Sepsis and Septic Shock. *aInfect Dis Clin N Am* 23 (2009) 485–501.
- James M. O'Brien, Jr, MD, MSc,a Naeem A. Ali, MD,a Scott K. Aberegg, MD, MPH, Edward Abraham, Mdb. Sepsis. *The American Journal of Medicine* (2007) 120, 1012-1022.
- Jason B. Martin, MDa, Arthur P. Wheeler, MD. Approach to the Patient with Sepsis. *Clin Chest Med* 30 (2009) 1–16.
- Emanuel P. Rivers, MD, MPH, Tom Ahrens, DNS, RN, CCNS, FAAN. Improving Outcomes for Severe Sepsis and Septic Shock: Tools for Early Identification of At-Risk Patients and Treatment Protocol Implementation. *Crit Care Clin* 23 (2008) S1–S47.
- Alvaro Castellanos-Ortega, MD, PhD; Borja Suberviola, MD; Luis A. García-Astudillo, MD; María S. Holanda, MD; Fernando Ortiz, MD; Javier Llorca, MD, PhD; Miguel Delgado-Rodríguez, MD, MPH, PhD. Impact of the Surviving Sepsis Campaign protocols on hospital length of stay and mortality in septic shock patients: Results of a three-year follow-up quasi-experimental study. *Crit Care Med* 2010 Vol. 38, No. 4.
- David A. Talan, MD, FACEP, FAAEM, FIDSA, Gregory J. Moran, MD, FACEP, FAAEM, Fredrick M. Abrahamian, DO, FACEP. Severe Sepsis and Septic Shock in the Emergency Department. *Infect Dis Clin N Am* 22 (2008) 1–31.