Documento descargado de http://www.elsevier.es el 19/06/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

Med Intensiva. 2011;35(4):236—245

medicina *intensiva*

www.elsevier.es/medintensiva

REVISIÓN

Nuevas alternativas terapéuticas para la sepsis grave en el paciente crítico. Revisión☆

A. Loza Vázquez[a,*], C. León Gil[a] y A. León Regidor[b]

[a] *Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario de Valme, Sevilla, España*
[b] *Servicio de Medicina Intensiva, Hospital General de Catalunya, Barcelona, España*

Recibido el 1 de mayo de 2010; aceptado el 25 de octubre de 2010
Disponible en Internet el 3 de enero de 2011

PALABRAS CLAVE
Nuevas terapias;
Sepsis;
Paciente crítico

Resumen
Introducción: La sepsis grave sigue teniendo elevadas morbilidad y mortalidad, a pesar de los esfuerzos realizados en la instauración de protocolos uniformes de actuación, debido, entre otros muchos factores, a la existencia de múltiples barreras para la implantación, así como su tiempo de aplicación. Es por ello, que se sigue desarrollando e investigando sobre nuevas medidas terapéuticas.
Objetivo: Realizar una revisión de la literatura sobre las nuevas y futuras alternativas terapéuticas de que disponemos para el tratamiento de la sepsis en los pacientes críticos.
Fuentes de datos y método de búsqueda: Se llevo a cabo una búsqueda limitada por tiempo desde 2004 hasta 2009, a través del metabuscador Trip Database en las páginas de medicina basada en la evidencia (Cochrane Plus, National Guideline Clearinghouse, Clinical Evidence, REMI y PubMed) y base de datos de ensayos clínicos (ClinicalTrials.gov).
Selección de los estudios: Se obtuvieron de la búsqueda 357 documentos, de los cuales se seleccionaron 48 que incluyen revisiones sistemáticas, metaanálisis, guías de práctica clínica, resúmenes estructurados de un artículo original y ensayos clínicos. El método empleado para aplicar estos criterios se hizo mediante una revisión por pares.
Extracción de datos: Un posterior análisis por dos revisores independientes.
Conclusiones: En el periodo de estudio 2004-2009 no ha habido aportaciones con evidencia suficiente como para realizar nuevas recomendaciones en el tratamiento de la sepsis. Aunque no se aporta la abundante evidencia que señale la utilidad de estas medidas terapéuticas, probablemente el óxido nítrico inhalado, las estatinas y las inmunoglobulinas sean buenas alternativas en el tratamiento adyuvante de la sepsis. Tendremos que esperar, de todas maneras, los resultados de los diferentes ensayos clínicos que se encuentran en marcha sobre las nuevas terapias. El futuro posiblemente podría estar en las células madre y la genoterapia.
© 2010 Elsevier España, S.L. y SEMICYUC. Todos los derechos reservados.

☆ Estos datos fueron presentados parcialmente en el XXXI Congreso de la Sociedad Andaluza de Medicina Intensiva, Urgencias y Coronarias (SAMIUC). Málaga, 12-14 de noviembre de 2009.

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: aloza@telefonica.net (A. Loza Vázquez).

0210-5691/$ – see front matter © 2010 Elsevier España, S.L. y SEMICYUC. Todos los derechos reservados.
doi:10.1016/j.medin.2010.10.002

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 19/06/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

KEYWORDS
New therapies;
Sepsis;
Critically ill patient

New therapeutic alternatives for severe sepsis in the critical patient. A review

Abstract
Background: Despite efforts to establish uniform protocols for the management of severe sepsis, this condition continues to have high morbidity and mortality. This is due, among other factors, to the many barriers for the development of the protocols and the application time. That is why new therapeutic measures are continuing to be investigated and developed.
Objective: To review the literature on the new and future therapeutic alternatives available in the management of sepsis in critically ill patients.
Data source and search method: A search was made for articles consistent with evidence-based medicine guidelines published between 2004 and 2009 in different databases (Cochrane Plus Library, National Guideline Clearinghouse, Clinical Evidence, REMI and PubMed) and the NIH Clinical Trails database (ClinicalTrials.gov) using the TRIP meta-search engine.
Study selection: A total of 357 documents were retrieved, selecting 48 of which included systematic reviews, meta-analyses, clinical practice guidelines, structured abstracts of original articles, and clinical trials. The selection criteria followed the peer review process.
Data extraction: Data were extracted by two independent reviewers.
Conclusions: Based on the 2004-2009 study period, sufficient evidence was not obtained to make further recommendations on the treatment of sepsis. Although the abundant evidence needed to suggest the utility of these therapeutic measures, inhaled nitric oxide, statins, and immunoglobulins are probably good options for the adjuvant treatment of sepsis. However, we must wait for the results of different ongoing clinical trials on new treatment modalities. Stem cells and gene therapy will probably emerge as novel therapies in the future.
© 2010 Elsevier España, S.L. and SEMICYUC. All rights reserved.

Introducción

La sepsis sigue teniendo elevadas incidencia y mortalidad, que alcanza más del 40% en las formas de sepsis grave o *shock* séptico, a pesar de los esfuerzos realizados por la instauración de protocolos uniformes de actuación.

Las sociedades científicas (*American Association of Critical-Care Nurses, American College of Chest Physicians, American College of Emergency Physicians, American Thoracic Society, Australian and New Zealand Intensive Care Society, European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, European Society of Intensive Care Medicine, European Respiratory Society, Infectious Disease Society of America, International Sepsis Forum, Society of Critical Care Medicine, Surgical Infection Society*), conscientes de esta situación, lanzaron una campaña en el año 2002, revisada posteriormente en 2004 y 2008[1,2], que lleva por lema «Campaña sobrevivir a la sepsis».

El gran avance de esta campaña ha sido la aplicación de unos paquetes de medidas en función del tiempo de evolución. El paquete de reanimación, en las primeras 6 h, incluye: la determinación de lactato y administración de antimicrobianos (previa extracción de hemocultivos) en la primera hora o 3 h, adecuada reposición de volumen, vasopresores, PVC > 8 mmHg y SVO_2 > 70%. Asimismo, se recomienda un paquete de medidas en las primeras 24 h consistente en: administración de hidrocortisona y proteína C activada (PCA), glucemia mediana < 150 mg y ventilación mecánica con una presión *plateau* mediana < 30 cmH_2O.

En este mismo sentido, la Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias (SEMES) y la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC), conscientes de esta problemática, elaboraron de manera conjunta un documento de consenso con el objetivo de desarrollar una guía de actuación que facilite la identificación precoz y el manejo de pacientes sépticos[3].

Existe en la actualidad suficiente evidencia científica para afirmar que la aplicación precoz y dirigida de una serie de medidas diagnóstico-terapéuticas, entre las que se incluyen el tratamiento antibiótico efectivo, la reanimación hemodinámica adecuada guiada por objetivos o el uso de proteína C activada en los pacientes más graves, mejora de manera significativa la supervivencia[4,5]. También existe el conocimiento de que el seguimiento de estas medidas tiene un cumplimiento escaso en todos los entornos hospitalarios[6].

Por otra parte, y dado que se sigue desarrollando e investigando sobre nuevas medidas terapéuticas, nos propusimos como objetivo en este trabajo realizar una revisión de la literatura sobre las nuevas y futuras alternativas terapéuticas de que dispondremos para el tratamiento de la sepsis grave en los pacientes adultos críticos no neutropénicos.

Material y método

Estrategia de búsqueda

En octubre de 2009 se revisaron las fuentes de datos con los siguientes términos y operadores: *new therapy AND sepsis AND critically ill*, limitada en tiempo desde 2004 hasta 2009, e idioma en inglés, a través del metabuscador Trip Database en las páginas de medicina basada en la evidencia (Cochrane Plus, National Guideline Clearinghouse, Clinical Evidence, REMI, PubMed) y base de datos de ensayos clínicos, ClinicalTrials.gov. En la selección de los estudios, se obtuvieron de la búsqueda 357 documentos, de los cuales se escogieron

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 19/06/2013. Copia para uso personal, se prohibe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

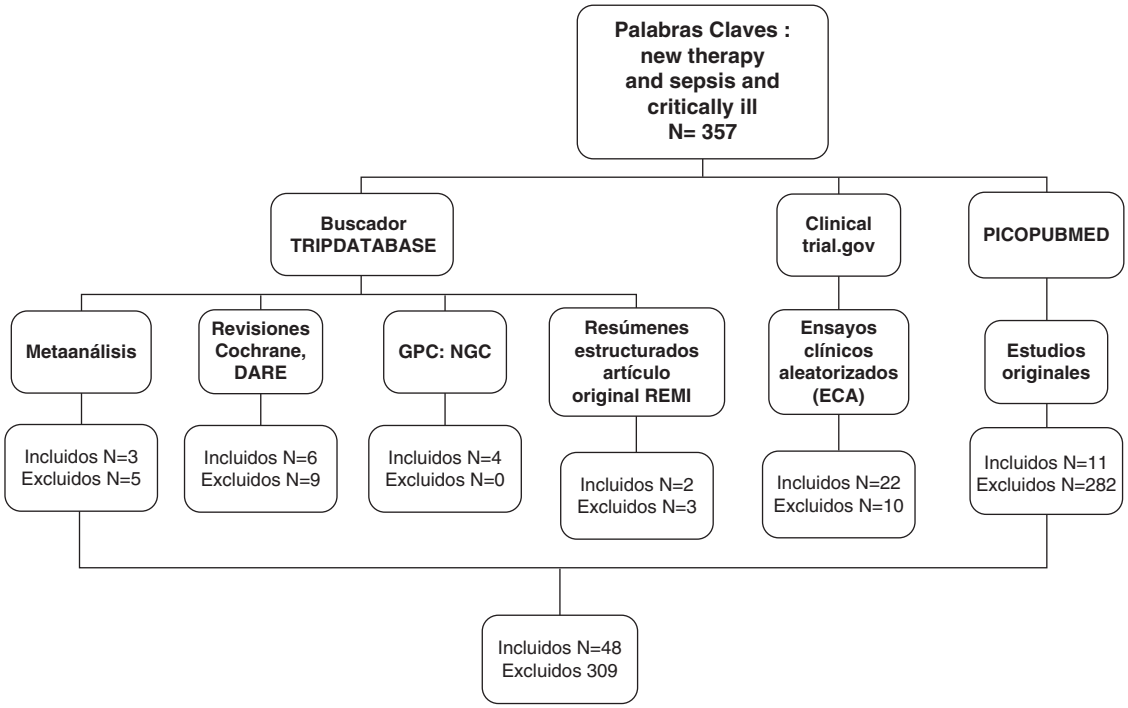

Figura 1 Diagrama de flujo: estrategia de búsqueda. Criterios de exclusión: terapias no incluidas en la sepsis e irrelevantes para nuestro objetivo, referidos a la población neonatal o pediátrica, estudios duplicados en los metaanálisis, revisiones y resúmenes estructurados desarrollados, estudios de cohortes retrospectivos, casos clínicos, laboratorio, terapias no bien especificadas. DARE: Centre for Reviews and Disemination; GPC: guía de práctica clínica; NGC: National Guideline Clearinghouse.

48 que incluyen revisiones sistemáticas, metaanálisis, guías de práctica clínica, resúmenes estructurados de un articulo original y ensayos clínicos. Se excluyeron los artículos con terapias no incluidas en la sepsis e irrelevantes para nuestro objetivo, referidos a la población neonatal o pediátrica, estudios duplicados incluidos en los metaanalisis, revisiones y resúmenes estructurados desarrollados, estudios de cohortes retrospectivos, casos clínicos, estudios de laboratorio o terapias no bien especificadas, tal como queda expuesto en el diagrama de flujo (fig. 1).

El método empleado para aplicar estos criterios es una revisión por pares, y la extracción de datos se hizo con un posterior análisis por dos revisores independientes.

Resultados de la búsqueda

Incidencia-mortalidad, incumplimiento e implicaciones económicas de la implantación de un protocolo de sepsis

El trabajo de Iñigo et al[7] fue el primer estudio de base poblacional realizado en España que describe la epidemiología de la sepsis grave en la Comunidad de Madrid. Estima su incidencia, mortalidad y evalúa su impacto en estancias y costes. La fuente de información fue el conjunto mínimo básico de datos de la Comunidad de Madrid del año 2001 y se identificaron 6.968 episodios. Los autores concluyen que la sepsis grave es un proceso frecuente, que presenta una elevada mortalidad y tiene un importante impacto en el consumo de recursos asistenciales.

Posteriormente, Esteban et al[8] realizaron el primer estudio que analiza en España la incidencia y mortalidad poblacional de la sepsis, con un diseño de cohortes prospectivo, que confirma la elevada incidencia (73-31 casos por 100.000 adultos y año, en sepsis grave y *shock* séptico), y con una mortalidad hospitalaria que oscila entre el 20,7 y el 45,8%. Muchos de estos pacientes con sepsis grave y *shock* séptico fueron atendidos fuera de la UCI; sólo el 12% de todos los estadios ingresa en UCI.

Al mismo tiempo, se llevaron a cabo estudios para valorar el cumplimiento de los paquetes de medidas terapéuticas y su implicación económica, en este sentido, el estudio observacional de De Miguel et al[9], en un único centro, cuyo objetivo principal fue evaluar el cumplimiento de los paquetes de medidas para optimizar el tratamiento de la sepsis grave en nuestra práctica habitual, tratando también de identificar las variables asociadas significativamente con la mortalidad. Concluyeron que los paquetes de medidas propuestos en la campaña sobrevivir a la sepsis no parecen haber tenido el impacto suficiente en nuestros servicios de urgencias, y que este puede ser el punto de partida para planificar un proceso dirigido a mejorar el pronóstico de los pacientes con sepsis grave en nuestros hospitales.

Carlbon et al[10] llevaron a cabo, en Estados Unidos, una encuesta telefónica al personal médico y supervisores de enfermería de 100 servicios de urgencias hospitalarios. Sólo el 7% de los servicios de urgencias de hospitales estadounidenses aplican el protocolo de reanimación precoz guiada por objetivos en la sepsis grave. Para mejorar la calidad de reanimación de la sepsis grave, es necesario conocer cuáles son las barreras que están dificultando su cumplimiento.

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 19/06/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

Esta encuesta clarifica cuáles son las principales dificultades: la escasez de personal de enfermería, la imposibilidad para monitorizar la presión venosa central, la escasez de espacio físico y las dificultades para identificar a los pacientes con sepsis grave.

Shorr et al[11] valoraron las implicaciones económicas de la implantación de un protocolo de sepsis grave, en un estudio no aleatorizado, con escaso número de pacientes (120), y en un único centro. Pese a las limitaciones del estudio, se demuestra que la aplicación de un protocolo de manejo de *shock* séptico en urgencias, además de conseguir disminuir la mortalidad, resulta coste-efectivo y supone un ahorro de recursos.

¿Qué tenemos desde la «Campaña sobrevivir a la sepsis»?

El estudio EDUSEPSIS, llevado a cabo por Ferrer et al[6], puso de manifiesto la mejora en la atención y el pronóstico de la sepsis grave tras un programa educativo en España, basado en la «Campaña sobrevivir a la sepsis». Los autores concluyen que el proceso de mejora basado en la mejor evidencia científica y la traducción de esta en recomendaciones y guías clínicas no logra automáticamente una mejora en el tratamiento de los pacientes. Hay que implementar medidas que aseguren que las guías clínicas realmente son llevadas a la práctica. Ello exige la auditoría del cumplimiento de los estándares de cuidados y la puesta en práctica de medidas de educación, entrenamiento y facilitación. Este ambicioso estudio, llevado a la práctica en todo un país, muestra las dificultades existentes para llevar a la práctica las guías clínicas y cómo es necesario que el proceso de aprendizaje se mantenga a lo largo del tiempo.

Posteriormente, estos mismos autores[12], con el mismo proyecto EDUSEPSIS, analizaron la eficacia de los tratamientos recomendados en la «Campaña sobrevivir a la sepsis», con los datos de 2.796 pacientes con sepsis grave en 77 UCI, registrando el cumplimiento de 4 tratamientos, basando el análisis en un modelo de regresión logística múltiple y *propensity score*. El estudio concluye que los tratamientos asociados con una menor mortalidad hospitalaria fueron, en la sepsis grave únicamente, la administración precoz en la primera hora de antibiótico de amplio espectro en todos los pacientes (OR [IC del 95%] = 0,87 [0,5-0,9]; $p < 0,008$) y la administración de drotrecogina alfa activada en el fallo multiorgánico (OR [IC del 95%] = 0,59 [0,41-0,84]; $p < 0,004$).

Tratamiento de soporte de la sepsis grave (tablas 1 y 2)

Aspectos hemodinámicos: fármacos vasoactivos

Uno de los pilares del tratamiento del *shock* séptico son los fármacos vasoactivos. Las guías actuales de tratamiento de los pacientes con *shock* consideran de primera elección la dopamina y noradrenalina, sin que exista una evidencia clara de la superioridad de uno sobre el otro. No hay ensayos clínicos que comparen ambos fármacos, y la mayoría de los estudios observacionales han encontrado que la dopamina se asocia a mayor mortalidad.

En el ensayo clínico de Annan et al[13], prospectivo, multicéntrico, aleatorizado y doble ciego, se compara la eficacia y la seguridad de la adrenalina con la combinación de noradrenalina y dobutamina. La elección de uno sobre otro régimen no parece que deba ser modificada como consecuencia de este ensayo. El empleo de la adrenalina, por otro lado, puede ser mucho más complicado fuera del ámbito controlado de un ensayo clínico.

Dada su importancia, aunque queda fuera del límite de búsqueda de nuestra revisión, merece mención el estudio que De Backer et al[14] realizaron recientemente. Se trata de un ensayo clínico multicéntrico en 1.679 pacientes con *shock* de cualquier etiología (incluidos los sépticos), que fueron aleatorizados a recibir como fármaco de primera elección dopamina, hasta una dosis de 20 μg/kg/min, o noradrenalina, hasta 0,19 μg/kg/min. Los pacientes que no respondían a esas dosis recibían noradrenalina, vasopresina o adrenalina. El desenlace principal de eficacia fue la mortalidad a los 28 días. Aunque el estudio no encuentra diferencias en la mortalidad entre los pacientes tratados con dopamina y noradrenalina, existe una tendencia no significativa a una menor mortalidad con noradrenalina. La dopamina presentó una frecuencia mayor de taquicardia y de arritmias graves, y una mayor mortalidad en el subgrupo de pacientes en *shock* cardiogénico. Con todos estos datos, la noradrenalina debe considerarse superior a la dopamina, y por tanto de primera elección en pacientes en *shock*.

Actualmente está en curso un ensayo clínico en fase III para comparar la eficacia de levosimendán con la de dobutamina en pacientes con *shock* séptico, cuyo objetivo principal es la resolución del *shock* y objetivo secundario ver cambios en la función cardiaca. Se encuentra actualmente en fase de reclutamiento de pacientes[15].

Insuficiencia renal aguda y depuración extrarrenal

El *shock* séptico causa con frecuencia fallo multiorgánico en la UCI. Por esta razón, las terapias extracorpóreas para el tratamiento de la insuficiencia renal se han generalizado en las UCI y, al mismo tiempo, las nuevas técnicas de depuración extracorpórea se han desarrollado para la eliminación de mediadores inflamatorios.

Latour et al[16] realizan una excelente revisión crítica sobre la dosis óptima de diálisis en el fallo renal agudo, en la que analizan la efectividad de las dosis altas en comparación con las dosis tradicionales en pacientes con daño renal agudo, en términos de mortalidad y recuperación de la función renal, basándose en los estudios de Vicenza, ATN y DOREMI. Los resultados de dicha revisión muestran que hay evidencia comprobada de que la hemofiltración de alto volumen (HFAV) no reduce la mortalidad de manera significativa en pacientes con fallo renal, e incluso hay indicios de que la HFAV pudiera ser perjudicial en los pacientes con sepsis y fallo renal (DOREMI, OR ajustada (IC del 95%) = 1,91 [0,71-5,13]). Existe moderada evidencia de que las dosis altas no mejoran la recuperación de la función renal en pacientes con fallo renal agudo (RR [IC del 95%] = 0,96 [0,88-1,05]), por lo que, dado el aumento de la carga de trabajo y costes asociados, la recomendación de la HFAV en estos pacientes no está justificada. Las recomendaciones sobre el uso de las dosis altas en pacientes con sepsis grave sin fracaso renal o la posible utilidad de la HFAV intermitente («pulsos»), en pacientes con síndrome de respuesta inflamatoria e inestabilidad hemodinámica, quedaron fuera del ámbito de su revisión.

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 19/06/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

Tabla 1 Actualización de nuevas terapias alternativas en la sepsis

Estudio	Terapia
Jaime Latour-Perez, 2009[16]	Depuración extrarrenal
Dinna N. Cruz, 2009[17]	Polimixina B
Donald E.G. Griesdale 2009[20]; Wiener R.S., 2008[21]	Insulina
ATS 2005, Eid 2008[22,23]; Martí-Carvajal, 2008[25]	Coagulación: ATIII, IFT, APC
D. Annane, 2009[29]	Corticoides
Gómez-Tello, 2008[36]	Inmunoglobulinas
Edwin Massey, 2009; Smith, 2006[37,38]	Factor estimulante de colonias
Wang, 2009[39]	HMGß1
Weil, 2009[43]	Células madre
Wurfel, 2008[44]	Polimorfismos

Últimamente se han desarrollado nuevas técnicas de depuración extracorpórea para la eliminación de mediadores inflamatorios como la hemoperfusión con polimixina B y plasmaféresis.

Hemoperfusión con polimixina B

La utilización precoz de hemoperfusión con polimixina B en *shock* séptico de origen abdominal forma parte del tratamiento estándar de sepsis por bacilos gramnegativos en Japón desde hace años. El mecanismo consiste en la eliminación de endotoxinas por adsorción, previniendo la progresión de la cascada inflamatoria. En este sentido, Cruz et al[17] han publicado un reciente ensayo clínico aleatorizado para determinar la eficacia de la hemoperfusión con polimixina B, cuyos objetivos clínicos eran menor uso de vasopresores, cociente presión arterial oxigeno/fracción inspirada de oxígeno, SOFA y mortalidad de la sepsis por bacilos gramnegativos. Incluyeron a 64 pacientes con sepsis grave y *shock* séptico de origen abdominal intervenidos de urgencia. Este ensayo fue detenido por el comité ético cuando se reclutó a los primeros 64 pacientes, por las diferencias en la mortalidad objetivadas. La puntuación SOFA y la supervivencia fueron mejores en el grupo de polimixina B. Los resultados de este ensayo clínico son difícilmente extrapolables a otro tipo de pacientes sépticos, ya que se trata de un grupo muy seleccionado en los que fue posible la eliminación del foco primario.

Plasmaféresis

Basándose en estudios previos como el de Busund et al[18], donde parece que existe una tendencia a la disminución de la mortalidad, se han diseñado nuevas técnicas como es CPFA (plasma acoplado de adsorción de filtración), que utiliza un adsorbente de la separación entre el plasma y la sangre, obtenido con un filtro de plasma. El ensayo clínico COMPACT[19], que actualmente se encuentra reclutando pacientes, pretende aclarar si la combinación de plasma, filtración y adsorción, es capaz de reducir la mortalidad y prevenir fallos orgánicos en *shock* séptico.

El tratamiento consiste en la separación del plasma de la sangre con la adsorción de los mediadores inflamatorios y citocinas desde el plasma, y una fase de purificación posterior por medio de un hemofiltro. Quizá es más útil en pacientes seleccionados con trombocitopenia y causadas por bacilos gramnegativos

Aspectos metabólicos: nutrición en la sepsis, insulina

En los metaanálisis llevados a cabo por Griesdale y Wierner[20,21], sobre el uso de la terapia intensiva con insulina y la reducción de la mortalidad en pacientes críticos, en los que se incluyen los datos del NICE-SUGAR, se demostró que la terapia intensiva con insulina aumentó significativamente el riesgo de hipoglucemia (OR [IC del 95%] = 5,99 [4,47-8,03]), y no confería ningún beneficio en la mortalidad global entre los pacientes críticamente enfermos (OR [IC del 95%] = 0,93 [0,83-1,04]). Esta terapia puede ser beneficiosa para los pacientes ingresados en una UCI quirúrgica (OR [IC del 95%] = 0,63 [0,44-0,91]).

Aspectos hematológicos: coagulación

Las estrategias dirigidas a la restauración de las vías fisiológicas anticoagulantes, como la administración de la antitrombina (ATIII) y el inhibidor del factor tisular, se han desarrollado en pacientes con sepsis grave/*shock* séptico en los últimos años.

Una revisión realizada por la American Thoracic Society, sobre la terapia anticoagulante con antitrombina III y tifacogin (inhibidor del factor tisular), concluye que ambas estrategias han resultado ineficaces para reducir la mortalidad en dos grandes ensayos clínicos controlados con placebo en fase III[22–24].

Tratamiento adyuvante de la sepsis grave

Proteína C activada (PCA)

Las guías de práctica clínica recomiendan la administración de proteína C activada (PCA), en los pacientes adultos con sepsis grave y riesgo alto de muerte, definido por uno cualquiera de los cuatro criterios siguientes:

1. Disfunción aguda de dos o más órganos.
2. Puntuación APACHE-II > 24 puntos en las 24 h previas.
3. *Shock* séptico.
4. SDRA secundario a la sepsis (pO_2/FiO_2 < 200 mmHg).

La proteína C activada no está indicada en pacientes pediátricos ni en pacientes adultos con riesgo bajo (puntuación APACHE II < 25 puntos y fallo de un solo órgano). El efecto adverso más grave relacionado con la administración de PCA es la hemorragia.

Martí-Carvajal et al[25] realizaron una revisión sistemática en la Cochrane, sobre la proteína C activada recombinante

Tabla 2 Ensayos clínicos aleatorizados actualmente en marcha para nuevas alternativas en el tratamiento de la sepsis

Terapia	ID	Fase	Inicio	Situación	Finalización	Patrocinador	Colaboran
Levosimendán	NCT00093301	III	Octubre, 2004	Reclutamiento de pacientes	Previsto, abril 2006	Wentworth	Abbott
Plamaferesis (COMPACT)	NCT00332371	III	Diciembre, 2006	Reclutamiento de pacientes	Diciembre, 2010	Gruppo Italiano per la Valutazione degli interventi en Terapia Intensiva	Instituto Mario Negri de Investigaciones Farmacológicas BELLCO, Mirandola (MO), Italia
APC (APROCCHS)	NCT00625209	III	Marzo, 2008	Reclutamiento de pacientes	Marzo, 2012	De la Universidad de Versalles	Asistencia Pública-Hospitales de París, Ministerio de Salud, Francia
Óxido nítrico	NCT00608322	III	Agosto, 2009	Reclutamiento de pacientes	Diciembre, 2010	Instituto Nacional de Ciencias Médicas Generales (NIGMS)	
Estatinas							
Rosuvastatina	NCT00979121	III	Diciembre, 2009	Todavia no abierto	Septiembre, 2012	National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI)	
Simvastatina	NCT00450840	IV	Marzo, 2007	Reclutamiento de pacientes	No previsto	Universidad Médica de Viena	
Selenio (SISPCT)	NCT00832039	III	Mayo, 2009	Todavia no abierto	Agosto, 2011	Kompetenznetz Sepsis	Biosyn, Brahms AG
EPA y GLA	NCT00329680	IV	Junio, 2007	Completado	Octubre, 2009	Hospital Fernandes Távora	Abbott
Anti-TF	NCT00879606	II	Abril, 2009	Reclutamiento de pacientes	Junio, 2010	Altor Bioscience Corporation	National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI)
Lactoferrina	NCT00630656	II	Abril, 2008	En marcha	Febrero, 2010	Agennix	
Péptido intestinal vasoactivo	NCT00004494	I	Septiembre, 1998	Reclutamiento de pacientes	No previsto	FDA Oficina de Desarrollo de Productos Huérfanos	Universidad del Estado de Nueva York
TAK-242	NCT00143611	III	Septiembre, 2005	Completado	Febrero, 2007	Takeda Global Research & Development Center, Inc.	

EPA: ácido eicosapentaenoico; GLA: ácido gammalinolénico.

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 19/06/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

humana para la sepsis grave e incluyeron los siguientes cuatro ensayos clínicos:

1. Abraham 2005: ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, vs. placebo. Multicéntrico: 516 centros, internacional con 34 países y 2640 pacientes.
2. Bernard 2001a: ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, vs. placebo. Multicéntrico: 40 centros, internacional y 135 pacientes.
3. Bernard 2001b: ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, vs. placebo. Multicentrico: 164 centros, internacional con 11 paises y 1728 pacientes.
4. Nadel 2007: ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, vs. placebo. Multicéntrico: 104 centros, internacional con 18 países y 477 pacientes.

Analizando con un total de 4.911 pacientes (4.434 adultos y 477 pacientes pediátricos) la mortalidad a los 28 días, encontraron que la PCA no redujo el riesgo de muerte en pacientes adultos con sepsis grave (RR agrupado = 0,92; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,72 a 1,18; p = 0,50, I^2 = 72%). La efectividad de la PCA no pareció asociarse a la gravedad de la sepsis (dos estudios): para una puntuación APACHE II < 25, el RR fue de 1,04 (IC del 95%, 0,89 a 1,21; p = 0,70), y en los pacientes participantes con una puntuación APACHE II de 25 o más, el RR fue de 0,90 (IC del 95%, 0,54 a 1,49; p = 0,68). Sin embargo, el uso de la PCA se asoció a un riesgo mayor de hemorragia (RR = 1,48 [IC del 95%, 1,07 a 2,06; p = 0,02, I^2 = 8%). Dos estudios se interrumpieron precozmente porque había pocas probabilidades de alcanzar la eficacia esperada al finalizar el ensayo, no encontrando evidencias de que la PCA se debe utilizar en el tratamiento de pacientes con sepsis severa o *shock* séptico. Además, el uso de la PCA parece estar asociado con un mayor riesgo de hemorragia.

Posteriormente, se han puesto en marcha dos ensayos clínicos en fase III, que se encuentran reclutando a pacientes en la actualidad, para comprobar la eficacia y seguridad de la PCA en pacientes adultos con *shock* séptico, cuyo objetivo es determinar si el tratamiento con este fármaco reduce la mortalidad en pacientes con *shock* séptico, en comparación con placebo en pacientes que recibieron un tratamiento estándar[26].

El ensayo clínico APROCCHS[27], cuyo objetivo es comparar la eficacia y seguridad de la PCA y las dosis bajas de corticoides, e investigar la interacción entre ellos, en el tratamiento del *shock* séptico, así como la reducción de mortalidad, está en fase de reclutamiento de pacientes y no hay resultados de momento.

Corticoides en la sepsis grave y el shock séptico

Los ensayos clínicos realizados en los últimos años con dosis sustitutivas de hidrocortisona en el *shock* séptico han mostrado que dicho tratamiento mejora el estado hemodinámico y reduce la mortalidad.

Los resultados del estudio CORTICUS[28], ensayo clínico multicéntrico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en pacientes adultos con *shock* séptico de menos de 72 h de evolución, no apoyan el uso de hidrocortisona en pacientes con *shock* séptico. En este estudio los pacientes, después de realizar una prueba estándar de ACTH (250 μg), recibieron 50 mg i.v. de hidrocortisona o placebo cada 6 h durante 5 días, con disminución progresiva de la dosis durante 6 días más. El desenlace principal analizado fue la mortalidad a los 28 días en los pacientes sin respuesta a la prueba de ACTH. Los resultados de este estudio no apoyan el uso de hidrocortisona en el *shock* séptico, ni tampoco demuestran la utilidad de la prueba de ACTH para seleccionar a pacientes que se puedan beneficiar de este tratamiento. Sin embargo, la menor mortalidad de los pacientes del CORTICUS, con respecto a estudios previos, y la respuesta hemodinámica más favorable de los tratados con hidrocortisona señalan que el tratamiento puede ser beneficioso en los pacientes con mayor riesgo de muerte, tales como los que permanecen hipotensos a pesar del inicio del tratamiento con fármacos vasoactivos, o los que precisan dosis progresivamente mayores de estos.

En este sentido, las actuales guías internacionales de la «Campaña sobrevivir a la sepsis»[2] señalan que, conociendo que el principal riesgo asociado con el uso de esteroides es la sobreinfección, se pueden hacer las siguientes consideraciones:

1. En adultos con *shock* séptico sólo cuando la hipotensión no responde a una reanimación adecuada de líquidos y la administración de vasopresores.
2. No se recomienda realizar la prueba de ACTH para seleccionar a los pacientes con *shock* séptico que deben recibir hidrocortisona.
3. La hidrocortisona es preferible a la dexametasona.
4. Puede incluirse fludrocortisona (50 μg por vía enteral una vez al día) si se emplea una alternativa a la hidrocortisona sin actividad mineralocorticoide. El uso de fludrocortisona es opcional si se usa hidrocortisona.
5. El tratamiento esteroideo puede reducirse cuando los vasopresores ya no sean necesarios.
6. La dosis de hidrocortisona no debe ser superior a 300 mg/día.
7. No usar corticoides para tratar la sepsis en ausencia de *shock*, salvo que el paciente tenga antecedentes endocrinos o historia de usos de corticoides que así lo aconsejen.

Esta nueva revisión sistemática, realizada por Annane et al, que incluye el estudio CORTICUS[29], con 22 estudios (17 ensayos clínicos aleatorizados, en 2.138 pacientes y 3 estudios semiexperimentales, con 246 pacientes), investiga los efectos de los corticoides en la mortalidad a los 28 días de pacientes con sepsis y *shock* séptico (desenlace principal) (OR [IC del 95%] = 0,87 [0,74-1,01]), así como el efecto en diversos resultados de la dosis y la duración del tratamiento. Con estos datos, no es recomendable extender el uso de los corticoides a dosis bajas a todo el espectro de pacientes con sepsis, debiendo reservarse a los más graves, a la espera de la publicación de los ensayos clínicos aún en curso.

Miscelánea: óxido nítrico, estatinas, inmunoglobulinas y otros

Óxido nítrico

En una revisión sistemática realizada por Centre for Reviews and Disemination (DARE), en pacientes con síndrome de

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 19/06/2013. Copia para uso personal, se prohibe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

distress respiratorio, secundarios a sepsis con fallo multiorgánico, el óxido nítrico inhalado no parece mejorar los resultados en esta población y, por lo tanto, su uso debe ser reconsiderado[30].

Para ello, en la actualidad hay un ensayo clínico en marcha[31], en fase III, que se encuentra actualmente reclutando a enfermos, y cuyo objetivo es determinar si el óxido nítrico inhalado es un tratamiento eficaz para la disfunción de la microcirculación y fallo multiorgánico (SOFA) en la terapia de la fase inicial de la sepsis.

Estatinas

Hay un creciente debate sobre el posible papel de las estatinas en el manejo de la sepsis. Kopterides et al[32], en una revisión crítica de 22 estudios con 177.260 pacientes (7 cohortes prospectivas, 12 cohortes retrospectivas, 2 retrospectivos y 1 ensayo clínico aleatorizado), concluyen que la mayoría de los estudios señalan que las estatinas tienen un efecto beneficioso sobre el resultado de la infección; sin embargo, su diseño observacional no nos permite sacar conclusiones firmes.

Actualmente se encuentran en marcha dos ensayos clínicos en fase III y IV sobre el uso de simvastatina en pacientes con *shock* séptico, cuyo propósito es demostrar la hipótesis de que el tratamiento a corto plazo con simvastatina puede mejorar los efectos nocivos de la inflamación vascular aguda en pacientes con *shock* séptico. Su objetivo principal es la reducción en el uso de fármacos vasoactivos en el soporte cardiovascular[33].

Otro estudio trata de evaluar la eficacia y seguridad de la rosuvastatina oral, 20 mg por vía oral o SNG durante 28 días o hasta el alta hospitalaria, en pacientes con sepsis inducida por lesión pulmonar aguda, así como su influencia en la reducción de la mortalidad. No se dispone de información en relación con los resultados[34].

Inmunoglobulinas

Laupland et al[35] realizaron una revisión sistemática y metaanálisis con 14 ensayos clínicos aleatorizados, y 1.987 pacientes, cuyo objetivo fue estudiar sistemáticamente la literatura para evaluar si la terapia adyuvante con inmunoglobulina intravenosa policlonal reduce la mortalidad entre los adultos en sepsis grave y *shock* séptico. La pentaglobina fue la inmunoglobulina más utilizada en los estudios. Este metanálisis demuestra una reducción global de la mortalidad con el uso de Ig i.v. para el tratamiento adyuvante de la sepsis grave y *shock* séptico en adultos, RR = 0,66 (0,53-0,83), aunque existe una heterogeneidad significativa entre los ensayos incluidos, y este resultado no se confirmó cuando el análisis se hizo sólo sobre los estudios de alta calidad.

Gómez[36] realizó una revisión crítica sobre el uso de inmunoglobulinas en los pacientes sépticos y, de acuerdo a las evidencias, dicho autor propone usar inmunoglobulina enriquecidas en IgM/IgA como terapia adyuvante. Hay que señalar que los estudios con mayor aporte de IgM/IgA y altas dosis fueron más eficaces en la reducción de la mortalidad. Esta sería una recomendación grado C (basada en varios ECA pequeños con resultados inciertos), o 2C de la escala GRADE.

Otros: factor estimulante de colonias, HMGß1, antioxidantes, células madre y polimorfismos

Factor estimulante de colonias

Los ensayos controlados identificados plantean la posibilidad de que las transfusiones profilácticas de granulocitos, a una dosis de al menos 1×10^{10} podría disminuir el riesgo de mortalidad por infección. Los resultados de estos ensayos demuestran que la mortalidad global no fue reducida. Sin embargo, la mayoría de los estudios se realizaron hace décadas y los estándares de la atención de apoyo han avanzado considerablemente. Es difícil recomendar las transfusiones profilácticas de granulocitos fuera del contexto de los ensayos controlados en curso, dadas las implicaciones de los recursos y los costes. Se necesitan ensayos más grandes para establecer la validez de los beneficios potenciales planteados por esta revisión, en vista de las limitaciones metodológicas, los tamaños de la muestra pequeños y las definiciones heterogéneas de infección que se encontraron en los estudios incluidos[37,38].

Anticuerpos antihidroximetilglutaril ß1 (HMGß1)

Son anticuerpos neutralizantes que inhiben la cascada inflamatoria. Wang et al[39], en su revisión, discuten el potencial efecto terapéutico de varios agentes inhibidores HMGβ1 (anticuerpos neutralizantes contra endotoxinas) en la sepsis experimental, pero que difícilmente tiene aplicación clínica.

Antioxidantes

Selenio. Durante la sepsis y fallo multiorgánico las concentraciones séricas de selenio, un cofactor de la glutationperoxidasa, se reducen. Actualmente se está planteado un ensayo clínico en fase III (SISPCT), cuyo objetivo es determinar si la aplicación intravenosa de selenio puede reducir la mortalidad en pacientes con sepsis severa o *shock* séptico. Además, se investiga si la medición de la procalcitonina (PCT) puede usarse para guiar las medidas terapéuticas[40,41].

Ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido gammalinolénico (GLA). No tenemos aún datos de este ensayo clínico fase IV, que acaba de ser completado, y que se inició en junio de 2007, cuyo objetivo es evaluar el posible papel de una fórmula enteral enriquecida con EPA, GLA y antioxidantes, frente a una dieta estándar isocalórica; los autores analizan el impacto de esta dieta en el control de la glucemia y su capacidad para prevenir el desarrollo de sepsis hacia formas más graves, como sepsis grave y *shock* séptico[42].

Células madre y polimorfismos. La evidencia experimental indica que las células madre son células inmunológicamente sensibles en los sitios de inflamación y lesión tisular. Secretan factores de crecimiento en respuesta a lipopolisacáridos y factor de necrosis tumoral, que puede limitar la apoptosis y la lesión de órganos, y podrían representar una estrategia terapéutica endógena[43]. Igualmente, variaciones de la secuencia común de genes que codifican la respuesta inmunitaria innata, los mediadores inflamatorios y los moduladores de la coagulación han recibido particular atención. La información importante sobre la fisiopatología de la sepsis, proporcionada por estos estudios, se analizará junto con la relevancia de estos hallazgos para el diseño de futuros enfoques diagnósticos y terapéuticos[44].

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 19/06/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

Ensayos clínicos en marcha: anti-TF, lactoferrina, péptido intestinal vasoactivo, TAK-242 (tabla 2)

Antifactor tisular

El factor tisular (TF) dependiente de la actividad procoagulante y los procesos inflamatorios asociados pueden desempeñar un papel en la severidad y progresión de la lesión pulmonar aguda LPA/SDRA. Estudios recientes han demostrado que los valores de TF fueron elevados en el plasma y el líquido del edema pulmonar del SDRA/ALI. Esto se correlacionó con mayor mortalidad, mayor número de días de ventilación, la presencia de coagulación intravascular diseminada y sepsis en pacientes con LPA/SDRA. Por lo tanto, los anticuerpos antibloqueo de la actividad T pueden proporcionar un mecanismo terapéutico eficaz para el tratamiento de trastornos inflamatorios como la LPA y el SDRA.

En esta línea hay un ensayo clínico actualmente reclutando participantes en fase II, sobre los anticuerpos antifactor tisular (anti-TF) (ALT-836), para tratar a los pacientes sépticos con lesión pulmonar aguda o síndrome de distrés respiratorio agudo, cuyo objetivo es probar la seguridad y eficacia de un anticuerpo recombinante de factor tisular versus placebo en pacientes con sepsis, ALI, SDRA[45].

Lactoferrina

La lactoferrina es una glucoproteína y un potente antioxidante que tiene, además, propiedades inmunoestimulantes, antivirales y antimicrobianas. Pertenece a la familia de las citocinas, responsables de la coordinación de la respuesta inmunitaria de las células frente a las infecciones. En este sentido, hay un ensayo clínico en desarrollo (fase II), cuyo propósito es evaluar la seguridad y beneficio potencial de la lactoferrina humana recombinante (talactoferrina alfa), 15 ml de una solución oral de 100 mg/ml (1,5 g) administrado 3 veces al día durante un máximo de 28 días o hasta el alta de la unidad de cuidados intensivos, frente a placebo, en pacientes con sepsis grave, siendo el objetivo principal disminuir la mortalidad[46].

Péptido intestinal vasoactivo (VIP)

El péptido intestinal vasoactivo es una hormona polipeptídica que contiene 28 aminoácidos, y se caracteriza por su propiedad vasodilatadora y su actividad en el sistema nervioso periférico. Por ejemplo, el VIP relaja los pulmones, la tráquea y la musculatura gástrica. Inhibe la secreción de enzimas gástricas y estimula la secreción de glucagón, insulina y somatostatina, aumenta la adenilciclasa, así como la secreción biliar en el hígado.

Actualmente está en desarrollo un ensayo en fase I sobre el VIP i.v., administrado en 6 o 12 h, en los pacientes con síndrome de distrés respiratorio y sepsis, cuyo objetivo es evaluar la seguridad y actividad farmacodinámica de este péptido en estos pacientes[47].

TAK-242

Ensayo clínico en fase III, cuyo objetivo es determinar la dosis óptima de TAK-242 (supresor de citocinas), 1,2 mg/kg, la inyección por vía subcutánea durante 30 min, y luego TAK-242 0,05 mg/kg/h (1,2 mg/kg/día), la inyección por vía subcutánea durante 96 h vs placebo para la reducción de mortalidad en pacientes con sepsis[48].

Conclusiones

Los múltiples estudios realizados sobre la implantación de un protocolo de actuación en la sepsis apoyan el beneficio clínico y económico. Es necesario analizar cuáles son las barreras organizativas locales que impiden en cada hospital no aplicar estos protocolos. Las dos medidas que han resultado ser más eficaces de estos protocolos, tras análisis multivariantes, en la reducción de la mortalidad, son el uso precoz de antibióticos empíricos de amplio espectro en todos los pacientes y el uso de la proteína C activada en los pacientes más graves. Aunque bien es cierto que se basan sólo en los datos de un subestudio de un estudio observacional, sin que podamos aportar otra evidencia que apoye esta afirmación, son recomendaciones basadas en estudios previos al periodo objeto de estudio. Los estudios realizados durante el periodo de estudio no han confirmado la eficacia de la proteína C activada.

En el periodo de estudio 2004-2009 no ha habido aportaciones con evidencia suficiente como para realizar nuevas recomendaciones. Aunque no se aporta la abundante evidencia que señale la utilidad de otras medidas terapéuticas, probablemente el óxido nítrico inhalado, las estatinas y las inmunoglobulinas sean buenas alternativas en el tratamiento adyuvante de la sepsis.

Tendremos que esperar los resultados de los diferentes ensayos clínicos que se encuentran en marcha sobre las nuevas terapias en la sepsis. El futuro posiblemente podrá venir de la mano de las células madre y la genoterapia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. 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—73.
2. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. International guidelines for management of severe sepsis and septic shock. Crit Care Med. 2008;36:1394—6.
3. León C, García-Castrillo L, Moya M, Artigas A, Borges M, Candel FJ, et al. Documento de consenso (Semes-Semicyuc). Recomendaciones del manejo diagnóstico-terapéutico inicial y multidisciplinario de la sepsis grave en los servicios de urgencias hospitalarios. Med Intensiva. 2007;31:375—87.
4. Kumar A, Daniel R, Kenneth W, Bruce L, Parrillo JE, Satendra S, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. Crit Care Med. 2006;34:1589—96.
5. 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—77.
6. Ferrer R, Artigas A, Levy MM, Blanco J, González G, Garnacho-Montero J, et al. Improvement in Process of Care and Outcome after a Multicenter Severe Sepsis Educational Program in Spain. JAMA. 2008;299:2294—303.

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 19/06/2013. Copia para uso personal, se prohibe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

7. Iñigo J, Sendra JM, Díaz R, Bouza C, Sarría- Santamera A. Epidemiología y costes de la sepsis grave en Madrid. Estudio de altas hospitalarias. Med Intensiva. 2006;30:197—203.
8. Esteban A, Frutos-Vivar F, Ferguson ND, Peñuelas O, Lorente JA, Gordo F, et al. Sepsis incidence and outcome: Contrasting the intensive care unit with the hospital ward. Crit Care Med. 2007;35:1284—9.
9. De Miguel-Yanes JM, Andueza-Lillo JA, González-Ramallo VJ, Pastor L, Muñoz J. Failure tu implement evidence-based clinical guidelines for sepsis at the ED. Am J Emerg Med. 2006;24:553—9.
10. Carlbom DJ, Rubenfeld GD. Barriers to implementing protocol-based sepsis resuscitation in the emergency department. Results of a national survey. Crit Care Med. 2007;35:2525—32.
11. Shorr AF, Micek ST, Jackson Jr WL, Kollef MH. Economic implications of an evidence-based sepsis protocol: Can we improve outcomes and lower costs? Crit Care Med. 2007;35: 1257—62.
12. Ferrer R, Artigas A, Suarez D, Palencia E, Levy MM, Arenzana A, et al. Effectiveness of treatments for severe sepsis: a prospective multicenter observational study. Am J Respir Crit Care Med. 2009;180:861—6.
13. Annane D, Vignon P, Renault A, Bollard PE, Charpentier C, Martin C, et al., CATS Study Group. Norepinephrine plus dobutamine versus epinephrine alone for management of septic shock: a randomised trial. Lancet. 2007;370:676—84.
14. De Backer D, Biston P, Devriendt J, Madl C, Chochrad D, Aldecoa C, et al. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. N Engl J Med. 2010;362:779—89.
15. McLean AS. Levosimendan versus dobutamine in shock patients. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00093301.
16. Latour-Pérez J, García MA. Dosis óptima de diálisis en pacientes con daño renal agudo. Una revisión crítica de la literatura. Revista Electrónica de Medicina Intensiva. Artículo especial n° 104. REMI 2009; 9(6):A104. Disponible en: http://remi.uninet.edu/2009/06/REMIA104.html.
17. Cruz DN, Antonelli M, Fumagalli R, Foltran F, Brienza N, Donati A, et al. Early use of polymyxin B hemoperfusionin abdominal septic shock. The EUPHAS Randomized Controlled Trial. JAMA. 2009;301:2445—52.
18. Busund R, Koukline V, Utrobin U, Nedashkovsky E. Plasmapheresis in severe sepsis and septic shock: a prospective, randomised, controlled trial. Intensive Care Med. 2002;28:1434—9.
19. Livigni S. COMPACT - Combining Plasma-filtration and Adsorption Clinical Trial. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00332371.
20. Griesdale D, De Souza RJ, Van Dam RM, Heyland DK, Cook DJ, Malhotra A, et al. Intensive insulin therapy and mortality among critically ill patients: a meta-analysis including NICE-SUGAR study data. CMAJ. 2009;180:821—7.
21. Wiener RS, Wiener DC, Larson RJ. Benefits and risks of tight glucose control in critically ill adults a meta-analysis. JAMA. 2008;300:933—44.
22. Anticoagulant therapy in severe sepsis. American Thoracic Society CAT; 2005.
23. Eid A, Wiedermann CJ, Kinasewitz GT. Early administration of high-dose antithrombin in severe sepsis: single center results from the KyberSept-Trial. Anesth Analg. 2008;107:1633—8.
24. Abraham A, Reinhart K, Opal S, Demeyer I, Doig C, López A, et al. Efficacy and Safety of Tifacogin (Recombinant Tissue Factor Pathway Inhibitor) in Severe Sepsis: A Randomized Controlled Trial. JAMA. 2003;290:238—47.
25. Martí-Carvajal AJ, Salanti G, Cardona AF-Zorrilla. Proteína C activada recombinante para la sepsis grave en humanos Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 1. Art. No.: CD004388. DOI: 10.1002/14651858.CD004388.
26. Efficacy and Safety of Drotrecogin Alfa (Activated) in Adult Patients With Septic Shock. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00604214.
27. Misset B, Martin C, Cariou A, Carlet J, Brun Buisson C, Annane D. Activated Protein C and Corticosteroids for Human Septic Shock (APROCCHS). ClinicalTrials.gov: NCT00625209.
28. Sprung CL, Annane D, Keh D, Moreno R, Singer M, Freivogel K, et al. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. N Engl J Med. 2008;358:111—24.
29. Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, Briegel J, Confalonieri M, De Gaudio R, et al. Corticosteroids in the treatment of severe sepsis and septic shock in adults. A systematic review. JAMA. 2009;301:2362—75.
30. The use of nitric oxide in acute respiratory distress syndrome. Accession number: 32007000487. Centre for Reviews and Diseminación. DARE 07.
31. Trzeciak S. Randomized Trial of Inhaled Nitric Oxide to Augment Tissue Perfusion in Sepsis. ClinicalTrials.gov: NCT00608322.
32. Kopterides P, Falagas ME. Statins for sepsis: a critical and updated review. Clin Microbiol Infect. 2009;15: 325—34.
33. Schenk P. Simvastatin in Patients With Septic Shock. ClinicalTrials.gov: NCT00450840.
34. Truwit J. Statins for Acutely Injured Lungs From Sepsis (SAILS). ClinicalTrials.gov: NCT00979121.
35. Laupland KB, Kirkpatrick AW, Delaney A. Polyclonal intravenous immunoglobulin for the treatment of severe sepsis and septic shock in critically ill adults: A systematic Review and meta-analysis. Crit Care Med. 2007;35:2686—92.
36. Gómez-Tello V. Inmunoglobulinas en el tratamiento de la sepsis. REMI. 2008;8:1186.
37. Massey E, Paulus U, Doree C, Stanworth S. Transfusiones de granulocitos para la prevención de infecciones en pacientes con neutropenia o disfunción de los neutrófilos. La Biblioteca Cochrane Plus 2009, Número 3.
38. Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH, Ozer H, Armitage JO, Balducci L, et al. Update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline National Guideline Clearinghouse;. 2006.
39. Wang H, Ward MF, Andrew E, Sama E. Novel HMGB1-inhibiting therapeutic agents for experimental sepsis. Shock. 2009;32:348—57.
40. Angstwurm M, Engelmann L, Zimmerman T, Lehmann C, Spes CH, Abel P, et al. Selenium in Intensive Care (SIC): Results of a prospective randomized, placebo-controlled, multiple-center study in patients with severe systemic inflammatory response syndrome, sepsis, and septic shock. Crit Care Med. 2007;35:118—26.
41. Schiller F. Placebo Controlled Trial of Sodium Selenite and Procalcitonin Guided Antimicrobial Therapy in Severe Sepsis (SISPCT). ClinicalTrials.gov: NCT00832039.
42. Pontes-Arruda A. The Effects of Eicosapentaenoic Acid (EPA), Gamma-Linolenic Acid (GLA) and Antioxidants in the Treatment. ClinicalTrials.gov: NCT00329680.
43. Weil BR, Markel TA, Herrmann JL, Abarbanell AM, Kelly ML, Meldrum DR. Stem cells in sepsis. Ann Surg. 2009;250: 19—27.
44. Würfel MM. Genetic insights into sepsis: what have we learned and how will it help? Curr Pharm Des. 2008;14:1900—11.
45. Wong HC. Anti-TF Antibody (ALT-836) to Treat Septic Patients With Acute Lung Injury or Acute Respiratory Distress Syndrome. ClinicalTrials.gov: NCT00879606.
46. Guntupalli KK. Safety and Efficacy Study of Recombinant Human Lactoferrin to Treat Severe Sepsis. ClinicalTrials.gov: NCT00630656.
47. Said S. Phase I Study of Vasoactive Intestinal Peptide in Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome and Sepsis. ClinicalTrials.gov: NCT00004494.
48. Takeda Global Research & Development. Efficacy & Safety of Resatorvid in Adults With Severe Sepsis. ClinicalTrials.gov: NCT00143611.