



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

SECCIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO

UTILIDAD DE LA DIFERENCIA ARTERIO/VENOSA DEL CO₂ (Δ CO₂)
EN EL PACIENTE CON CHOQUE SÉPTICO EN LA UNIDAD DE
CUIDADOS INTENSIVOS DEL HOSPITAL REGIONAL
LICENCIADO "ADOLFO LÓPEZ MATEOS"

Trabajo de investigación que presenta:
KAREN GARCÍA LEÓN

Para obtener el Diploma de la Especialidad
MEDICINA CRÍTICA

Asesor de Tesis:
DR. CÉSAR AUGUSTO GONZALEZ LÓPEZ

No. De Registro de Protocolo
161.2017

Ciudad de México, 2017





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DR. DANIEL ANTONIO RODRIGUEZ ARAIZA
COORDINADOR DE ENSEÑANZA Y CAPACITACION

DRA. FLOR MARIA DE GUADALUPE
ÁVILA FEMATT

JEFE DE ENSEÑANZA

DRA. MARTHA EUNICE RODRIGUEZ
ARELLANO

JEFE DE INVESTIGACION

DR PEDRO EDUARDO ALVARADO RUBIO
PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD

DR CÉSAR AUGUSTO GONZALEZ LÓPEZ
ASESOR DE TESIS

DEDICATORIA

Agradezco a Dios por ser quien guía cada uno de mis pasos.

A Sara, Fernando, Osito, More Abelardo.. por el apoyo incondicional para ayudarme a recorrer este camino

A mis maestros, por dejarme aprender de ellos

A mis compañeros de residencia porque me permitieron una retroalimentación constante

A los pacientes de este hospital que son los que han fundamentado mi conocimiento y me han hecho entender que la medicina es más que una ciencia, me han hecho entender que es una forma de vivir y que aún me falta mucho por conocer y aprender

Gracias

RESUMEN

Restablecer una adecuada perfusión y oxigenación tisular es fundamental para lograr buenos resultados en pacientes con choque séptico. La reanimación puede guiarse por indicadores de hipoxia tisular, La saturación venosa central de oxígeno (ScvO₂) es un objetivo terapéutico útil al tratar el choque séptico.

Es un estudio descriptivo, retrospectivo realizado de marzo 2016 diciembre 2016 de una serie de casos, Los pacientes fueron tratados mediante el objetivo de terapia dirigida a lograr ScvO₂ \geq 70%. Después de 6 horas de tratamiento, se dividieron a los pacientes en 4 grupos basados en ScvO₂ (a 70% o b \geq 70%) y Δ PCO₂ (a6h \leq 6 mm Hg o b6h \geq 6 mm Hg).

En general, la mortalidad a los 28 días fue del 25%. Para los pacientes en los que el objetivo ScvO₂ no se alcanzó a los 6 Horas, la mortalidad fue del 50%, en comparación con el 28% en aquellos en los que ScvO₂ superó el 70% ($p = 0,009$).

La combinación de ScvO₂ y Δ CO₂ parece predecir el resultado en pacientes críticamente reanimado por choque séptico mejor que ScvO₂ solamente. Los pacientes que cumplen ambos objetivos parecen aclarar el lactato más eficientemente.

SUMMARY O ABSTRACT

Restoring adequate perfusion and tissue oxygenation is essential to achieve good results in patients with septic shock. Resuscitation can be guided by indicators of tissue hypoxia. Central venous oxygen saturation (ScvO₂) is a useful therapeutic target in treating septic shock. It is a descriptive, retrospective study conducted from March 2016 to December 2016 of a number of cases, patients were treated using goal-directed therapy to achieve ScvO₂ ≥ 70%. After 6 hours of treatment, patients were divided into 4 groups based on ScvO₂ (at 70% or b ≥ 70%) and ΔPCO₂ (a6h 6 mm Hg or b6h≥6 mm Hg). In general, mortality at 28 days was 25%. For patients in whom the ScvO₂ goal was not achieved at 6 Hours, mortality was 50%, compared to 28% in those in whom ScvO₂ exceeded 70% (p = 0.009). The combination of ScvO₂ and ΔCO₂ appears to predict outcome in critically resuscitated patients by septic shock better than ScvO₂ alone. Patients who meet both goals seem to clear lactate more efficiently.

INDICE GENERAL

TITULO	PAG
RESUMEN	C
ABSTRACT	D
INDICE GENERAL	F
DEFINICION DEL PROBLEMA	7
ANTECEDENTES	9
EPIDEMIOLOGIA	12
JUSTIFICACION	13
HIPOTESIS	14
OBJETIVO GENERAL	14
OBJETIVO ESPECIFICOS	14
DISEÑO	15
ANALISIS ESTADISTICO	18
CONSIDERACIONES ETICAS	19
RESULTADOS	21
DISCUSIÓN	23
CONCLUSIONES	23
BIBLIOGRAFIA	24

1. DEFINICION DEL PROBLEMA

La sepsis, es un foco infeccioso sospechado o confirmado asociado con por lo menos alguna de las variables (sistémicas, inflamatorias, hemodinámicas, de disfunción de órganos, o hipoperfusión tisular).

2.- ANTECEDENTES

La sepsis es una respuesta sistémica y perjudicial del huésped a la infección que provoca la sepsis grave (disfunción orgánica aguda secundaria a infección documentada o supuesta) y choque septicémico (sepsis grave sumada a hipotensión no revertida con reanimación mediante líquidos). La sepsis grave y el choque septicémico son grandes problemas de asistencia sanitaria, que afectan a millones de personas en todo el mundo cada año; una de cada cuatro personas muere a causa de ellos (a veces más), y la incidencia de ambos es cada vez más acuciante (1)

El Choque séptico se caracteriza por (2)

Lesión pulmonar ($\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 < 250$) con ausencia de neumonía como foco de infección

Hipotensión inducida por sepsis

Diuresis $< 0.5\text{ml/Kg/Hr}$ durante más de 2 horas

Lactato por encima de los límites máximos normales de laboratorio.

Creatinina $> 2.0\text{ mg}$

Bilirrubina $> 2\text{mg/dL}$

Recuento de plaquetas $< 100\ 000$

Coagulopatía > 1.5

El organismo tiene una respuesta temprana y otra tardía a la sepsis, la primera de las cuales es una consecuencia vital de adaptación, constituida por un estado hiperdinámico donde se incrementa el consumo de oxígeno y existe una capacidad normal para extraerlo de las células, así como también para utilizarlo.4 A medida que la sepsis empeora, el transporte de oxígeno se modifica y con ello se dificulta sustancialmente el metabolismo celular. Tanto en la llamada fase hiperdinámica como en la más avanzada (la hipodinámica), la oxigenación no cumple su ciclo por anomalías que ocurren en la distribución del flujo sanguíneo a diferentes órganos específicos y en el nivel microcirculatorio, atribuibles a la sepsis.5 La hipoperfusión se produce también por oclusión de forma pasajera por microtrombos, cuya formación se ve facilitada en pacientes con sepsis. La sepsis altera la deformabilidad de los leucocitos y eritrocitos, promoviendo la adhesión de los primeros a las células endoteliales y, por último, el edema intersticial puede comprimir los pequeños vasos sanguíneos.(6,7) Al romperse la autorregulación del flujo sanguíneo tisular, el consumo de oxígeno periférico, que es independiente del suministro, se convierte entonces dependiente de éste y se altera por la referida mala distribución. Este fenómeno se produce en una situación hipermetabólica donde los requerimientos de oxígeno pueden elevarse hasta 50%,(8,9) mientras que su extracción, que ya venía reduciéndose, disminuye aún mucho más hasta finalizar en la caída del consumo, lo que trae como consecuencia la acidosis. Además aumenta la saturación venosa de O_2 y se reduce su diferencia arteriovenosa (8) lo que produce un incremento del gasto cardíaco para mantener el consumo. Esta maniobra no siempre mejora la mala distribución del flujo

sanguíneo ni tampoco logra elevar el gasto hasta el nivel necesario para permitir una adecuada perfusión tisular, ya que finalmente se acaba comprometiendo la función del ventrículo derecho. Esto a su vez conduce a una depresión de la función miocárdica debido al Master de Investigación en Ciencias de la Salud (4) aumento de la resistencia vascular pulmonar, que facilita la salida de líquidos hacia el intersticio convirtiendo un shock séptico en un shock hipovolémico.(9) La evolución progresiva que se da consiste en insuficiencia respiratoria aguda, la producción de una grave acidosis con fallos orgánicos y finalmente la muerte.

2.2. Manejo del choque séptico

El monitoreo de la perfusión debe ser multimodal ya que involucra distintos componentes de naturaleza diversa. En la evaluación inicial se debe priorizar la perfusión periférica y la medición del lactato plasmático. Una vez que las medidas iniciales de reanimación y estabilización cardiovascular ya se han implementado, el monitoreo de la perfusión debe complementarse con la medición de la SvcO₂ de la diuresis. La reanimación inicial con fluidos debe continuarse idealmente hasta obtener la normalización de todos estos parámetros.

Administración de fluidos

La administración de fluidos intravenosos ha sido siempre un pilar fundamental del manejo de pacientes críticos de distintas etiologías. Sin embargo, existe poca claridad sobre la mejor estrategia de volemicación, incluyendo el tipo de fluido, momento de la volemicación, cantidad de fluido administrado, metas y límites de seguridad en los distintos escenarios clínicos. (10) En la actualidad no existe evidencia clínica que demuestre la superioridad de un fluido en particular. Sin embargo, existe evidencia indirecta que sugiere que los balances hídricos excesivos se asocian a mayor mortalidad en el contexto de la sepsis. (10)

Drogas vasoactivas e inotropos

Las catecolaminas vasopresores más empleadas son dopamina, noradrenalina, y adrenalina. Todas estas drogas tienen un efecto alfa adrenérgico en grado variable.¹⁰ Según la Guía para el manejo de la sepsis severa y el shock séptico (Surviving Sepsis Campaign) los objetivos de resucitación hemodinámica que se deben cumplir en las unidades de cuidados intensivos son:

- Mantener la Presión Arterial Media (PAM) > 70-80 mmHg
- Presión Venosa Central (PVC) entre 8 y 12 mmHg
- Alcanzar un gasto cardiaco <3,5-4 L/min/m² o SvO₂ > 65-70%
- Mantener un flujo urinario > 0,5 mL/kg/h
- Disminuir los niveles de lactato

2.3. Índices de perfusión global

Presión arterial, valorando sobre todo la presión arterial media que refleja mejor la presión de perfusión y considerando una PAM óptima de 60 a 70 mmHg. Niveles de lactato, que se deberían valorar preferentemente en una muestra de sangre

arterial debido a que la estasis sanguínea en las muestras venosas puede elevar falsamente sus niveles. Cuando la DO_2 disminuye por debajo de 330 mL/min/m² de O₂ (aproximadamente 8 mL/kg/min de O₂) el metabolismo anaerobio comienza a incrementarse y con él la presencia de ácido láctico en sangre arterial. El valor normal de lactato se sitúa entre 0,5 y 2,2 mmol/L. Cuando un paciente en estado crítico alcanza el doble del valor máximo normal (4,4 mmol/L) la probabilidad de muerte se eleva al 73%. (13) El incremento del lactato arterial puede indicarnos en forma indirecta la presencia de disoxia tisular por un desacoplamiento entre la entrega y/o consumo de oxígeno aunque su concentración no debe ser considerada en sentido estricto como un reflejo de hipoxia tisular, pero el valor pronóstico del aumento de la concentración de lactato está bien establecida en pacientes con shock séptico en los que se asocia a una mortalidad en torno al 40%, mientras que su ausencia predice una supervivencia > 90%.¹⁰

La concentración de lactato es mejor indicador pronóstico que las variables derivadas del oxígeno y a la vista de los resultados parece más importante el análisis de las tendencias que el de un valor simple. Su medición seriada permite evaluar la tendencia evolutiva del paciente con la terapia implementada. Se debe monitorizar al menos cada 6 horas durante la fase de reanimación. El incremento progresivo del lactato es un indicador de mala evolución. Por el contrario, una reducción del lactato arterial $\geq 10\%$ se asocia a una mayor posibilidad de supervivencia. (1)

Oximetría venosa mixta, es buen indicador del balance entre transporte y consumo de oxígeno. La determinación de la saturación de oxígeno venosa mixta (SvO₂) intermitente o continua depende del gasto cardíaco, del consumo de oxígeno, de la concentración de la hemoglobina y de la saturación arterial de oxígeno. En un paciente con demanda de oxígeno estable, la desaturación venosa mixta puede reflejar disminución del gasto cardíaco. Sin embargo en los pacientes sépticos la SvO₂ puede ser elevada por mala distribución del flujo sanguíneo y por tanto su utilidad como índice de perfusión global para guiar la terapéutica de los pacientes con choque séptico no está completamente demostrada, no obstante se utiliza la resucitación con metas predeterminadas (saturación venosa mixta $\geq 70\%$) vs tratamiento estándar en pacientes críticos con choque séptico y hay disminución significativa de la mortalidad. Estos parámetros pueden no ser suficientes para determinar la correcta circulación a nivel tisular en algunos casos y es por ello que se intentan buscar nuevas metas de reanimación. Así la ΔPCO_2 parece que pueda ser un buen marcador de correcta microcirculación y por tanto indicador de buen pronóstico en la evolución del paciente con shock séptico. Una $\Delta PCO_2 > 6$ mmHg en las primeras 24 horas de pacientes postquirúrgicos se correlaciona con un mal pronóstico y muestra la necesidad de una mayor intensidad de reanimación. (14)

3. EPIDEMIOLOGIA

La sepsis continúa siendo una de las patologías con mayor mortalidad en pacientes en estado crítico en hospitales de todo el mundo, sobre todo en las unidades de cuidados intensivos. La incidencia de la sepsis ha aumentado con el paso del tiempo, de acuerdo con el Center for Disease Control (CDC) el incremento en un periodo de 10 años ha sido de 139 %, con una incidencia de sepsis de 73,6 por 100,000 habitantes en 1979 a 175.9 por 100,000 habitantes en 1989,11 posiblemente su aumento se encuentre relacionado a factores como edad, inmunosupresión, exposición a procedimientos invasivos, resistencia antimicrobiana y falta de diagnóstico temprano, además al polimorfismo genético en la producción de citocinas. La sepsis y sus complicaciones constituyen la 13a causa de muerte en Estados Unidos de Norteamérica, se estima que cada año hay alrededor de 500,000 nuevos casos de sepsis.

En México se reportaron los resultados de una encuesta realizada en 18 unidades de terapia intensiva y la sepsis fue una de las tres primeras causas de ingreso en 85 % de estas unidades. La principal causa de sepsis en la mayoría de los casos fue neumonía (44 %), seguida por pancreatitis aguda grave (11 %). El choque séptico fue la primera causa de defunción en ocho de las 18 unidades de medicina crítica.(10)

4. JUSTIFICACION

En el Hospital Regional Licenciado Adolfo López Mateos en el área de terapia intensiva adultos no se cuenta con un registro de cual es la mortalidad de Choque septico.

5. HIPOTESIS

La diferencia Arterio/Venoso de ΔCO_2 es un indicador de mortalidad en pacientes con choque séptico

6. OBJETIVO GENERAL

Determinar las características del comportamiento de las infecciones nosocomiales por *Acinetobacter baumannii* en la unidad de terapia intensiva del hospital Adolfo Lopez Mateos del ISSSTE

7. OBJETIVO ESPECIFICOS

Determinar la mortalidad por Choque Septico en la unidad de terapia intensiva del hospital Adolfo Lopez Mateos del ISSSTE

Determinar la infección nosocomial más asociada a la presentación Choque séptico

Determinar si los factores de riesgo para desarrollo de choque séptico en la en la unidad de terapia intensiva del hospital Adolfo López Mateos del ISSSTE son iguales a los reportados en la literatura mundial

8. DISEÑO

Es un estudio descriptivo, retrospectivo, transversal realizado de marzo 2014 a diciembre 2014 de una serie de casos

8.1 TAMAÑO DE MUESTRA

Se tomaran aquellos pacientes que cumplan con los criterios de inclusión en el periodo de marzo 2014-diciembre 2014

8.2 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Genero indistinto

Mayores de 18 años

Estancia en la unidad de terapia intensiva por más de 48hrs

Cuenten con un cultivo positivo para *Acinetobacter baumannii*

Cumplan criterios para infección o sepsis en algunas de sus variables como lo son la sepsis severa y o choque séptico.

8.3 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Pacientes que no cuenten con diagnostico de choque séptico

Pacientes que no acepten realización de procedimientos invasivos

Pacientes que no se encuentren hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos

8.4 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

Pacientes que no cuenten con Diagnostico de Choque Septico

8.5 DEFINICION DE VARIABLES Y UNIDADES DE MEDIDA (TABLA 1)

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición
Edad	Tiempo que ha vivido un ser vivo	Años desde su nacimiento hasta su defunción	cuantitativa	nominal
Sexo	Conjunto de individuos de una especie que comparten ciertas características	Conjunto de características que se distingue masculino o femenino	cualitativa	nominal

Número de días en terapia intensiva	Tiempo que dura un ciclo de 24 hr	Tiempo transcurrido en número de hr.	cuantitativa	nominal
Tasa de mortalidad	Relación entre una cantidad y la frecuencia de un fenómeno	Cantidad de defunciones por cada mil habitantes en un periodo de tiempo	cuantitativa	Continua
Infección	Contaminación por un microorganismo en el cuerpo humano provocándole enfermedad	Invasión de un microorganismo patógeno en el cuerpo vivo	cualitativa	nominal
Falla orgánica	Cuadro clínico que se caracteriza por la disfunción progresiva y en ocasiones secuencial de más de un sistema fisiológico como resultado de una lesión infecciosa o no	Falla progresiva y secuencial de varios órganos o sistemas fisiológicos	cualitativa	Nominal

9. ANALISIS ESTADISTICO

Para el análisis de los datos se uso el paquete estadístico SPSS17.0 Se empleo estadística descriptiva, para las variables cualitativas se usaron proporciones y para las variables cuantitativas medidas de tendencia central y dispersión.

Para el análisis comparativo de las variables nominales se empleo X² y estimacion de riesgo con RM (IC95%) y para las variables cuantitativas U de Mann Whitney.

10. CONSIDERACIONES ETICAS

El presente trabajo se ajustó a las normas éticas internacionales, a la Ley General de Salud en materia de investigación en seres humanos (2002) en su artículo 100 y fracción II, III, IV, V, VI sobre exposición innecesaria al sujeto de investigación así como para el consentimiento informado, realizado por profesionales de la salud y asumir las consecuencias de los efectos secundarios del tratamiento a utilizar; y en la Declaración de Helsinki de 1975, enmendada en el congreso de Tokio, Japón en 1989, en su sección B artículo 26 sobre los lineamientos de consentimiento informado y en su sección C artículo 31.sobre la investigación médica combinada con la atención médica.

11. CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD

Se apegaran a la Norma oficial Mexicana: NOM-087-ECOL-SSA1-2002 Residuos Biológico-Infeciosos, asi como las establecidas de manera interna en el hospital Regional Adolfo Lopez Mateos

12. RESULTADOS

Se administró terapia dirigida a todos los pacientes para lograr Los objetivos recomendados por las directrices internacionales (PAM) ≥ 65 mm Hg y presión arterial diastólica ≥ 40 mm Hg; ScvO $\geq 70\%$; orina $\geq 0.5\text{ml/kg/hr}$ Normalización del lactato sérico. Sangre venosa arterial y central Muestras se tomaron después de 6 horas y se realizaron análisis de Evaluar la perfusión tisular.

La formula utilizada de aclaramiento.

Aclaramiento de lactato 6 hrs = $(\text{LacT0} - \text{LacT6}/\text{LacT0})$

Aclaramiento de lactato en 24hrs = $(\text{LacT0} - \text{LacT24}/\text{LacT0})$

El choque séptico fue causado por Neumonía (29.0%), abdominal (35%), tracto urinario en dos (1%);

Tabla 1. Parámetros hemodinámicos posterior a reanimación

	T0	T6	P
FR(rpm)	112.25 \pm 23.98	106.15 \pm 24.68	.000
PAM (mm Hg)	79.68 \pm 18.48	78.04 \pm 13.49	.213
CO (L/min)	5.89 \pm 3.20	5.65 \pm 2.72	.482
CVP (mm Hg)	9.48 \pm 4.48	9.87 \pm 3.46	.09
PCO2 (mm Hg)	6.05 \pm 3.82	5.33 \pm 4.30	.024
ScvO2 (%)	73.03 \pm 11.66	74.13 \pm 10.75	.129
Lac (mmol/L)	4.22 \pm 3.20	3.75 \pm 3.45	.000
PaO2 SBE (mmol/L)	-3.06 \pm 6.23	-2.00 \pm 5.75	.000
PH	7.37 \pm 0.10	7.38 \pm 0.09	.014

▲

Figura 1.

Niveles de pH arterial al ingreso, 12h y 24h en función del sexo y la supervivencia.

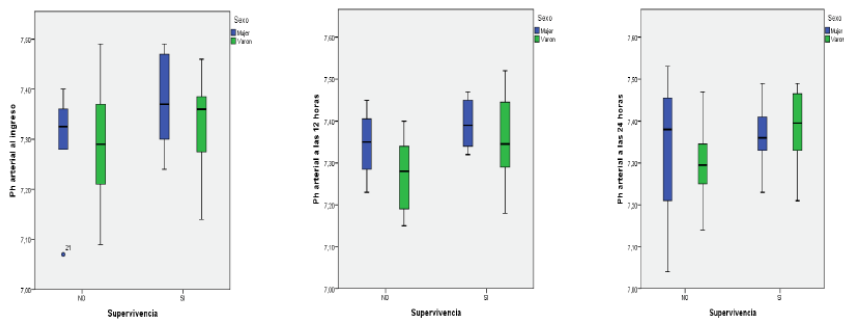


Figura 2. Niveles de lactato arterial al ingreso, 12h y 24h en función del sexo y la supervivencia.

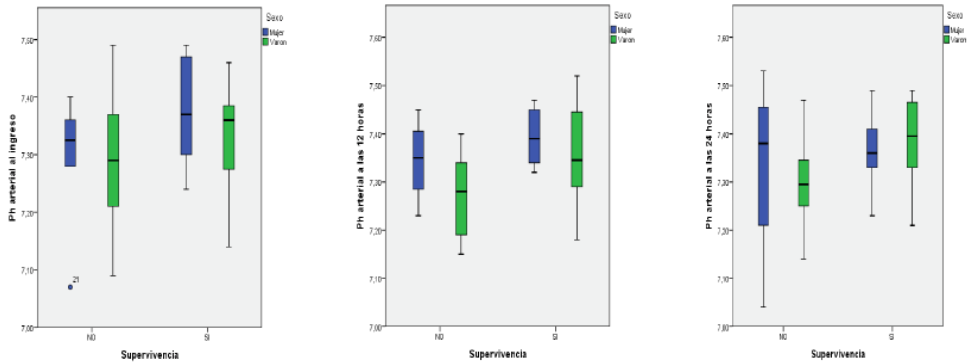
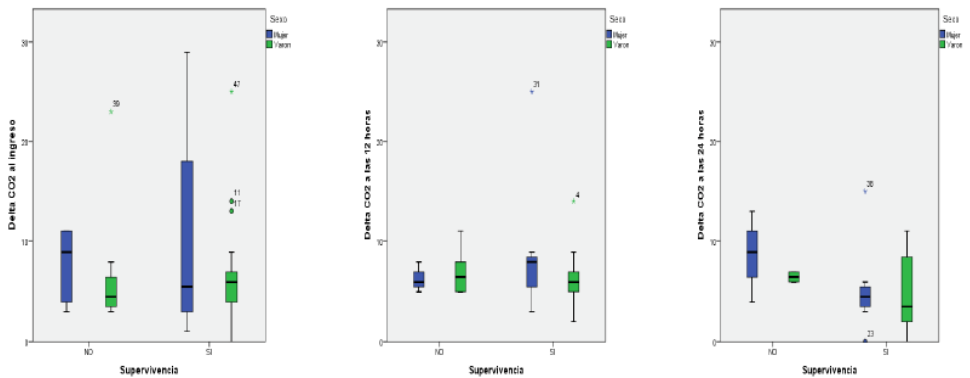


Figura 3. Valores de ΔCO_2 al ingreso, 12h y 24h en función del sexo y la supervivencia.



DISCUSIÓN

Los resultados de nuestro estudio muestran que la población estudiada en la utilidad de la diferencia arterio/venosa del CO_2 en el paciente con choque séptico en la unidad de cuidados intensivos del hospital regional licenciado “Adolfo López Mateos” tuvo características conceptuales publicadas en la literatura, la combinación de ΔPCO_2 y ScvO_2 puede proporcionar información adicional sobre la supervivencia y la capacidad para eliminar el lactato. El incremento de ΔCO_2 , el retraso del aclaramiento predice un peor pronóstico.

CONCLUSIONES

1. En comparación con el uso de ScvO_2 , la combinación de ΔPCO_2 y ScvO_2 puede proporcionar información adicional sobre la supervivencia y la capacidad para eliminar el lactato.
2. El incremento de ΔCO_2 , el retraso del aclaramiento predice un peor pronóstico, lo que coincide con la bibliografía reportada a nivel mundial.
3. Se necesitan ensayos aleatorios prospectivos para mecanismos fisiopatológicos que sustentan nuestros hallazgos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Adaptación de Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al: 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003; 31: 1250–1256
2. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, et al: Epidemiology of severe sepsis in the United States: Analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001; 29:1303–1310
3. Takeuchi O, Hoshino K, Akira S. Cutting edge: TLR-2 deficient and MyD88-deficient mice are highly susceptible to *Staphylococcus aureus* infection. *J Immunol* 2000; 165 (1) 5392- 6.
4. Parrillo JE. Pathogenic mechanisms of septic shock. *N Engl J Med*. 1993; 328: 1471-7.
5. Bachud P, Calandra T. Pathogenesis of sepsis: new concepts and implications for future treatment. *Brit Med J*. 2003; 326:262-6.
6. Balk RA et al. Pathogenesis and management of multiple organ dysfunction or failure in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2000; 16 (2): 337-52.
7. Deith EA et al. Multiple organ failure: pathophysiology and potential future therapy. *Ann Surg* 1992; 216: 117-34.
8. Rackov E, Astiz ME. Celular oxygen metabolism during sepsis and shock. *JAMA*1998;259(13):1989-93.
9. Carleton SC. The cardiovascular effects of sepsis. *Cardiol Clin* 1995;13(2):249-56.
10. Boyd JH, Forbes J, Nakada TA, Walley KR, Russell JA. Fluid resuscitation in septic Shock: a positive fluid balance and elevated central venous pressure are associated with increased mortality. *Crit Care Med*;39:259-65.
11. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001;345:1368-77.
12. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM et al. Surviving Sepsis Campaign International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock, 2008
13. Hernandez G, Castro R, Romero C, et al. Persistent sepsis-induced hypotension without hyperlactatemia: Is it really septic shock? *J Crit Care*. 2010 Dec 1. [Epubahead of print]

