



**GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA
PARA EL RECONOCIMIENTO Y EL MANEJO
INICIAL DE SEPSIS EN ADULTOS**

GUÍA EN VERSIÓN CORTA

GPC N°15

Junio 2018

IETSI | INSTITUTO DE
EsSalud | EVALUACIÓN DE
TECNOLOGÍAS EN
SALUD E
INVESTIGACIÓN

SEGURO SOCIAL DE SALUD - ESSALUD

Fiorella Molinelli Aristondo

Presidente Ejecutivo, EsSalud

Alfredo Barredo Moyano

Gerente General, EsSalud

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN - IETSI

Patricia Pimentel Álvarez

Directora del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación

Fabián Fiestas Saldarriaga

Gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Joshi Rosa Magaly Acosta Barriga

Gerente de la Dirección de Investigación en Salud

Hector Miguel Garavito Farro

Gerente de la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia

Raúl Timaná Ruiz

Asesor del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación

Grupo elaborador

- Ricardo Carpio Guzmán, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud
- Enrique Luis Paz Rojas, Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, EsSalud
- Manuel Esteban Apolaya Rosell, Hospital III Suárez Angamos, EsSalud
- Manuel Ruperto Benavente Apaza, Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, EsSalud
- Martín Wilfredo Chinchá Liro, Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, EsSalud
- Shalim Juan Rodríguez Giraldo, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud
- Eduardo Alexis Ruiz Garate, Hospital III Suárez Angamos, EsSalud
- Sandra Solís Torres, Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, EsSalud
- Jorge Huaranga Marcelo, IETSI, EsSalud
- Kevin Pacheco Barrios, IETSI, EsSalud
- Alvaro Renzo Taype Rondán, IETSI, EsSalud
- Raúl Alonso Timaná Ruiz, IETSI, EsSalud

Grupo validador

- Fernando Rafael Gutiérrez Muñoz, Sociedad Peruana de Medicina Intensiva.
- Carlos Alberto Lescano Alva, Sociedad Peruana de Medicina Intensiva.
- Josef Segundo Vallejos Acevedo, Sociedad Peruana de Medicina Intensiva.
- Mónica Giuliana Meza García, Sociedad Peruana de Medicina Intensiva.
- Sonia Lucía Indacochea Cáceda, Sociedad Peruana de Medicina Interna.
- Marco Antonio Tapia Yanapa, Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren EsSalud.
- Zoila Oriele Donayre Taber, Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren EsSalud.
- Fredi Alvarez Cusi, Hospital II Lima Norte Callao “Luis Negreiros Vega” EsSalud.
- Paul Adiazola Vicente, Gerencia Central de Seguros y Prestaciones Económicas EsSalud.
- Luis Elías Lazo, Gerencia Central de Prestaciones de Salud EsSalud.
- Judith Taquia Fabián, Gerencia Central de Operaciones EsSalud.

Revisores Clínicos

Dra. Pilar Ramón Pardo, MD, MSc, PhD. Departamento de Enfermedades Transmisibles y Determinantes de la Salud Medioambientales de la Organización Panamericana de la Salud OPS.

Dr. Rafael Barreda Celis, Médico internista, Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren EsSalud. Maestría en Gerencia de Servicios de Salud por la Universidad ESAN. Gerente de Auditoría e investigación de Pacífico Seguros.

Hospital Almanzor Aguinaga Asenjo EsSalud, Chiclayo:

- Dr. Juan Luis Pinedo Portilla, Médico Intensivista, Jefe del Servicio de Emergencia.
- Dr. Javier Alfredo Fang Li, Médico Intensivista, Jefe del Servicio de Unidad de Cuidados Intensivos
- Dr. Fernando Trillo Vizcarra, Médico Internista, Servicio de Emergencia
- Dr. Juan Francisco Vásquez Bueno, Médico Intensivista, Unidad de Cuidados Intensivos
- Dr. Julio Darwin Cossio Chafloque, Médico Intensivista, Unidad de Cuidados Intensivos
- Dr. Janet Jackeline Zoveron Cieza, Médico Intensivista, Servicio de Emergencia

- Dr. Gerson Osmar Eugenio Lluen Lozano, Médico Intensivista, Unidad de Cuidados Intensivos
- Dr. Carlos Martin Yafac Risco, Médico Intensivista, Unidad de Cuidados Intensivos
- Dra. Josselly Olano Paz, Médico Intensivista, Unidad de Cuidados Intensivos
- Dr. Roger Enrique Ludeña Salazar, Médico Intensivista, Unidad de Cuidados Intensivos
- Dr. Ruber Hortencio Vergara Calle, Médico Intensivista, Unidad de Cuidados Intensivos

Revisor Metodológico

Dr. Ludovic Reveiz MD, MSc, PhD. Departamento de Evidencia e Inteligencia para la Acción de Salud de la Organización Panamericana de la Salud OPS.

Dr. Marcela Torres Amaya. Química Farmacéutica. Maestría en epidemiología clínica. Doctorado en Salud Pública. Consultora del Departamento de Evidencia e Inteligencia para la Acción de Salud de la Organización Panamericana de la Salud OPS.

Revisor Externo

Dr. Guillermo Ortiz Ruiz, Médico Internista, neumólogo intensivista y epidemiólogo. Jefe de la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Santa Clara, Bogotá-Colombia. Director del postgrado de Medicina Interna y Neumología de la Universidad El Bosque. Miembro Correspondiente de la Academia Nacional de Medicina de Colombia.

Dr. Italo Vásquez Vargas, Médico de Medicina de Emergencias y Desastres, Servicio de Emergencias del Hospital Nacional Arzobispo Loayza. Secretario Nacional del Peruvian Life Support Trainers PLST y Coordinador General del Curso “Manejo Avanzado de la Vía Aérea” MAVÉ.

Conflicto de intereses

Los responsables de la elaboración del presente documento declaran no tener ningún conflicto de interés financiero o no financiero, con relación a los temas descritos en el presente documento.

Financiamiento

Este documento técnico ha sido financiado por el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), EsSalud, Perú.

Citación

Este documento debe ser citado como: “Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación. Guía de Práctica Clínica para el Reconocimiento y Manejo Inicial de Sepsis en Adultos: Guía en Versión Corta. Lima: EsSalud; 2018.”

Agradecimientos

Al Sr. Christopher Alarcón, por su apoyo en la realización de la presente guía.

Datos de contacto

Raúl Timaná Ruiz

Correo electrónico: raul.timana@essalud.gob.pe – rtimananar@gmail.com

Teléfono: (+511) 265 6000, anexo 1978

Tabla de Contenido

I.	FINALIDAD	6
II.	OBJETIVOS	6
III.	ÁMBITO DE APLICACIÓN	6
IV.	PROCESO O PROCEDIMIENTO A ESTANDARIZAR	6
	a. Nombre y código de CIE-10	6
V.	CONSIDERACIONES GENERALES	6
	a. DEFINICIÓN	6
	b. ETIOLOGÍA	7
	c. FISIOPATOLOGÍA.....	7
	d. FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS.....	8
VI.	CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS.....	8
	a. CUADRO CLÍNICO Y DIAGNÓSTICO.....	8
	b. MANEJO.....	10
	c. COMPLICACIONES	12
	d. CRITERIOS DE REFERENCIA Y CONTRARREFERENCIA	12
	e. FLUJOGRAMAS	13
VII.	ANEXOS	14
	a. Anexo N°1: Recomendaciones y puntos de buenas prácticas clínicas.....	14
	b. Anexo N°2: Desarrollo metodológico.....	17
VIII.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	26

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA
PARA EL RECONOCIMIENTO Y MANEJO INICIAL DE SEPSIS EN ADULTOS
VERSION CORTA

I. FINALIDAD

- Contribuir a reducir la mortalidad, mejorar la calidad de vida, y reducir las complicaciones de los pacientes adultos con sepsis.

II. OBJETIVOS

- Brindar recomendaciones basadas en evidencia para el reconocimiento y manejo inicial de los pacientes adultos con sepsis.

III. ÁMBITO DE APLICACIÓN

La guía está dirigida al personal médico y no médico, que participa en la atención multidisciplinaria del paciente adulto con sepsis. Las recomendaciones serán aplicadas por médicos generales, emergenciólogos, intensivistas, internistas, cirujanos, médicos de familia y médicos de otras especialidades, además de médicos residentes de las diversas especialidades, gestores, enfermeras y personal técnico, en todos los niveles de atención de EsSalud. Asimismo, podrá ser utilizada como referencia para internos de medicina, internos de enfermería, otros profesionales de la salud y pacientes.

IV. PROCESO O PROCEDIMIENTO A ESTANDARIZAR

Evaluación y manejo de sepsis

a. Nombre y código de CIE-10

- Sepsis grave (R65.2)

V. CONSIDERACIONES GENERALES

a. DEFINICIÓN

La sepsis y el shock séptico son emergencias médicas de alta mortalidad. La sepsis, redefinida en el último consenso internacional SEPSIS – 3, es considerada como una disfunción orgánica amenazante de la vida, causada por una respuesta desregulada del huésped frente a un agente patógeno. De esta manera, la sepsis involucra una serie de importantes alteraciones fisiológicas, patológicas y bioquímicas; que conllevan a una mortalidad superior a la de una simple infección (1).

El shock séptico es considerado un subgrupo de sepsis, en el cual las alteraciones metabólicas, celulares y circulatorias son tan profundas que existe un riesgo de muerte aun más elevado que en los casos de sepsis sin shock (1).

El diagnóstico precoz, así como el manejo oportuno y adecuado buscan reducir la mortalidad y morbilidad de los pacientes con sepsis y shock séptico. Además, se ha

evidenciado que los pacientes con sepsis que sobreviven a este evento, suelen tener secuelas físicas, fisiológicas, cognitivas y un aumento de la mortalidad general que los pacientes que nunca tuvieron sepsis.

b. ETIOLOGÍA

La sepsis puede desarrollarse debido a diferentes tipos de microorganismos, no sólo bacterianos, sino también por virus, hongos o parásitos; en general, cualquier microorganismo potencialmente puede producir sepsis, pero esto dependerá mucho de factores del huésped, el microorganismo y el escenario clínico – ambiental en el que se produzca (2-4).

Sin embargo, hay que remarcar que no en todos los casos de sepsis es posible aislar al agente patógeno, muchas veces sólo encontramos evidencia indirecta del mismo. Actualmente se usan hemocultivos y/o cultivos de otros fluidos, secreciones o tejidos, para identificar a las bacterias, hongos o parásitos; pero su sensibilidad está lejos de ser la ideal y se ve influida por múltiples factores. Además, tenemos el inconveniente de que no todos los microorganismos pueden cultivarse o aislarse en medios de cultivos comunes, tal es el caso de los virus y otros organismos, cuyo diagnóstico etiológico se basará en cultivos en medios especiales, hallazgos histopatológicos, inmunoserológicos y/o por biología molecular, teniendo siempre que correlacionar estos hallazgos con el escenario clínico del paciente.

c. FISIOPATOLOGÍA

La sepsis es un síndrome sistémico que es desencadenado por un agente infeccioso; tanto las características del microorganismo, las características del huésped y su interrelación estimulan una respuesta inflamatoria no homeostática, que al inicio se caracteriza por una tormenta de citocinas tanto inflamatorias como anti-inflamatorias, que se producen simultáneamente (5, 6). Si la sepsis persiste, esto es seguido por un proceso hipoinflamatorio o inmunoparálisis que se caracteriza por una apoptosis de células inmunes efectoras (depleción marcada de CD4, CD8 y células dendríticas), además, las células T reguladoras suprimen la proliferación de células T, secreción de citoquinas e inducen apoptosis; asimismo ocurre una hipo-respuesta celular, la IL-10 suprime la respuesta Th1 y promueve un ambiente anti-inflamatorio; además todo esto progresivamente lleva a un agotamiento celular con pérdida de la función de las células T, una expresión de receptores inhibidores y un fenotipo parecido a un estado de inmunodeficiencia adquirido (7-10).

A medida que la sepsis se perpetúa, progresivamente se va desarrollando una disfunción orgánica, que es debida principalmente a tres factores: por un lado, las alteraciones celulares producto de todo este proceso de alteraciones fisiológicas, patológicas y bioquímicas; una disfunción microcirculatoria que se caracteriza por ser heterogénea, funcional, con pérdida de la autoregulación pero reversible, pero que puede estar presente aún con hemodinámica normal (11, 12); y por último el daño mitocondrial (13, 14), que hace entrar a las células a un estado de hibernación (15). Asimismo, se va perdiendo la reactividad endotelial (vasoconstricción y vasodilatación), se produce un aumento de la permeabilidad vascular, el glicocalix se reduce, se activa de manera sistémica la coagulación formándose depósitos de fibrina en los capilares y causando microtrombosis que empeoran aún más la perfusión celular, todo este daño celular causa mayor disfunción endotelial y celular (16). Si la sepsis persiste, se va produciendo progresivamente muerte celular y el paciente entra a un estado de shock séptico que es altamente mortal, y progresivamente el paciente empieza a desarrollar un estado de falla multiorgánica (17, 18); por último, entrando a un estado de no retorno que se

caracteriza porque el daño celular es irreversible, por consiguiente, esto lleva definitivamente a la muerte del paciente (19).

Por tal motivo la sepsis se condiera como una enfermedad tiempo dependiente; donde la sospecha inicial y el inicio del manejo oportuno y adecuado, permitirán revertir la sepsis y todos los procesos fisiopatológicos subyacentes que se desarrollan con ella, evitando de esta forma un desenlace fatal (20).

d. FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS

Existen muchos factores que influyen en el desarrollo de sepsis, estos factores se agrupan en factores genéticos, demográficos, clínicos del paciente, así como características del microorganismo (21, 22).

La incidencia de sepsis ha aumentado en los últimos años, esto debido a un aumento en la expectativa de vida de la población, mayor número de comorbilidades en los pacientes y a un mayor registro de los casos (23-25); por otro lado, la mortalidad disminuyó hace 15 a 20 años gracias a la estandarización del manejo de sepsis iniciada por Rivers, para luego pasar a una meseta, teniendo actualmente una mortalidad de sepsis alrededor del 10% y de shock séptico aproximadamente en 46% (26).

Así los principales factores que influyen en el desarrollo de sepsis y aumento de mortalidad en los procesos infecciosos son los siguientes (27):

- Genético: polimorfismos en diferentes genes relacionados a la inmunidad (28)
- Raza: los pacientes de raza negra, tienen una mayor susceptibilidad a desarrollar sepsis y una mayor mortalidad de la misma
- Edad: los extremos de la vida aumentan el riesgo de sepsis y la mortalidad 2.3 veces más que los pacientes jóvenes o adultos (29)
- Sexo masculino, talvez por causas hormonales protectoras en las mujeres (30)
- Estación: el invierno talvez por el aumento de neumonías (31)
- Estatus socioeconómico bajo
- Alcoholismo por alteraciones fisiológicas enzimáticas y desnutrición
- Enfermedades crónicas: como por ejemplo el EPOC
- El cáncer aumenta 10 veces más riesgo de sepsis y aumenta la mortalidad un 55% más y además es de notar que la sepsis es 8.7 veces más frecuente en neoplasias malignas hematológicas, ya sea por la misma enfermedad o relacionado al tratamiento de la misma
- Enfermedad renal crónica avanzada.
- Diabetes: por alteración tanto de la inmunidad celular como humoral y un aumento de cepas resistentes
- Cirrosis hepática
- Infección por VIH con CD disminuido, sobretodo por debajo de 500 CD4 por ml.

VI. CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS

a. CUADRO CLÍNICO Y DIAGNÓSTICO

Evaluación inicial:

Durante la evaluación inicial de los pacientes con sospecha de infección, sugerimos usar el índice qSOFA (con punto de corte ≥ 2 puntos) para identificar a los pacientes con mayor riesgo de muerte y peor pronóstico.

Recomendación débil a favor. Calidad de la evidencia muy baja

En aquellos pacientes con sospecha de infección que obtengan un índice de qSOFA < 2 puntos, sugerimos utilizar el índice SIRS (con punto de corte ≥ 2 puntos) para identificar a los pacientes con mayor riesgo de muerte y peor pronóstico.

Recomendación débil a favor. Calidad de la evidencia muy baja

En pacientes con sospecha de infección y puntaje qSOFA ≥ 2 o SIRS ≥ 2 , establecer la sospecha de sepsis e iniciar manejo protocolizado de sepsis.

Punto de buena práctica clínica

En pacientes con puntajes < 2 en qSOFA y < 2 en SIRS, en los que el médico tratante aún mantenga una sospecha clínica de sepsis, evaluar factores de riesgo para sepsis. Si el paciente presenta uno o más factores de riesgo para sepsis, establecer la sospecha de sepsis e iniciar manejo protocolizado de sepsis.

Punto de buena práctica clínica

En pacientes con sospecha o certeza de infección que tengan puntajes < 2 en qSOFA y < 2 en SIRS, en los que el médico tratante no mantenga una sospecha clínica de sepsis, re-evaluar para sepsis cuando esté clínicamente indicado.

Punto de buena práctica clínica

Tener en cuenta que los pacientes con sepsis pueden presentar manifestaciones clínicas inespecíficas y pueden no tener un foco infeccioso aparente.

Punto de buena práctica clínica

En pacientes con sospecha de sepsis, solicitar los siguientes exámenes según disponibilidad:

- Gases arteriales y electrolitos
- Glucosa
- Lactato
- Hemocultivos y cultivos de otros focos según indicación clínica
- Hemograma completo
- Urea y creatinina
- Tiempo de Protrombina (TP), Tiempo de Tromboplastina Parcial activada (TTPa)
- Bilirrubina total y fraccionada
- Examen completo de orina
- Radiografía de tórax

Punto de buena práctica clínica

En pacientes con sospecha de infección, que presenten un puntaje ≥ 2 en el índice SOFA o un aumento de ≥ 2 puntos de su puntaje basal en el índice SOFA, se establecerá el diagnóstico de sepsis.

Punto de buena práctica clínica

b. MANEJO

Manejo inicial:

En pacientes con sospecha o certeza de sepsis, recomendamos iniciar la terapia antibiótica endovenosa antes de la primera hora de establecida la sospecha.

Recomendación fuerte a favor. Calidad de la evidencia moderada

Deberá realizarse al menos dos hemocultivos y cultivos de otros focos infecciosos probables. Sin embargo, esto no debe retrasar el inicio de la terapia antibiótica.

Punto de buena práctica clínica

La terapia antibiótica empírica administrada deberá cubrir a los agentes microbianos más probables causantes de la sepsis; esto en función al foco probable de infección, probabilidad de resistencia bacteriana y el criterio clínico.

Punto de buena práctica clínica

En pacientes con sospecha o certeza de sepsis o shock séptico, recomendamos usar solución salina normal para la resucitación inicial y la reposición del volumen intravascular.

Recomendación fuerte a favor. Calidad de la evidencia muy baja

En la resucitación inicial de los pacientes con sospecha de sepsis, realizar un reto de fluidos con solución salina normal de manera inmediata, a una dosis máxima de 30 ml/kg, dentro de las primeras 3 horas de iniciado el manejo. Para dicha resucitación, se tomará en cuenta las condiciones clínicas pre-existentes en el paciente.

Punto de buena práctica clínica

Luego de la resucitación inicial, el requerimiento de fluidos adicional deberá ser guiado en función a: funciones vitales, diuresis, saturación de oxígeno, examen clínico, medio interno y monitoreo hemodinámico no invasivo e invasivo; según disponibilidad y criterio clínico.

Punto de buena práctica clínica

En pacientes con sospecha o certeza de sepsis, sugerimos dosar el lactato sérico.

Recomendación débil a favor. Calidad de la evidencia muy baja

Los pacientes con sepsis y con lactato ≥ 2 mmol/L tienen mayor riesgo de muerte, por lo cual se debe considerar su transferencia a un área de monitoreo clínico constante.

Punto de buena práctica clínica

Los pacientes con sepsis que requieren vasopresor para mantener PAM \geq 65mmHg y tengan un lactato sérico \geq 2mmol/L serán catalogados como shock séptico.

Punto de buena práctica clínica

En pacientes con sospecha o certeza de sepsis, que a pesar de una adecuada fluidoterapia persistan con presión arterial media $<$ 65mmHg, recomendamos iniciar tratamiento con vasopresor.

Punto de buena práctica clínica

En pacientes con sospecha o certeza de sepsis en quienes esté indicado el uso de vasopresores, recomendamos usar noradrenalina como vasopresor de primera elección.

Recomendación fuerte a favor. Calidad de la evidencia moderada

Considerar la transferencia de los pacientes en los que se inicie vasopresores a un área de monitoreo clínico constante.

Punto de buena práctica clínica

La noradrenalina deberá ser administrada idealmente por vía endovenosa central.

Punto de buena práctica clínica

La dosis recomendada de noradrenalina en sepsis debe ser entre 0,01 y 3,3 μ g/kg/min, y debe ser titulada según la presión arterial media objetivo.

Punto de buena práctica clínica

En los pacientes que persistan con presión arterial media $<$ 65mmHg a pesar de una adecuada fluidoterapia y tratamiento con vasopresor, se deberá descartar otra causa o condición clínica que perpetúe la hipotensión.

Punto de buena práctica clínica

En pacientes con sospecha o certeza de sepsis que usen tratamiento vasopresor, recomendamos mantener una presión arterial media \geq 65 mmHg.

Recomendación fuerte a favor. Calidad de la evidencia baja

En pacientes con sospecha o certeza de sepsis que usen tratamiento vasopresor, evitar mantener una presión arterial media \geq 80 mmHg.

Punto de buena práctica clínica

Considerar que ciertos subgrupos, como los hipertensos crónicos, podrían beneficiarse de mantener una presión arterial media objetivo más alta (\geq 80 mmHg).

Punto de buena práctica clínica

En los pacientes con sospecha o certeza de sepsis en los que se usen vasopresores, realizar monitoreo constante de la presión arterial media.

Punto de buena práctica clínica

c. COMPLICACIONES

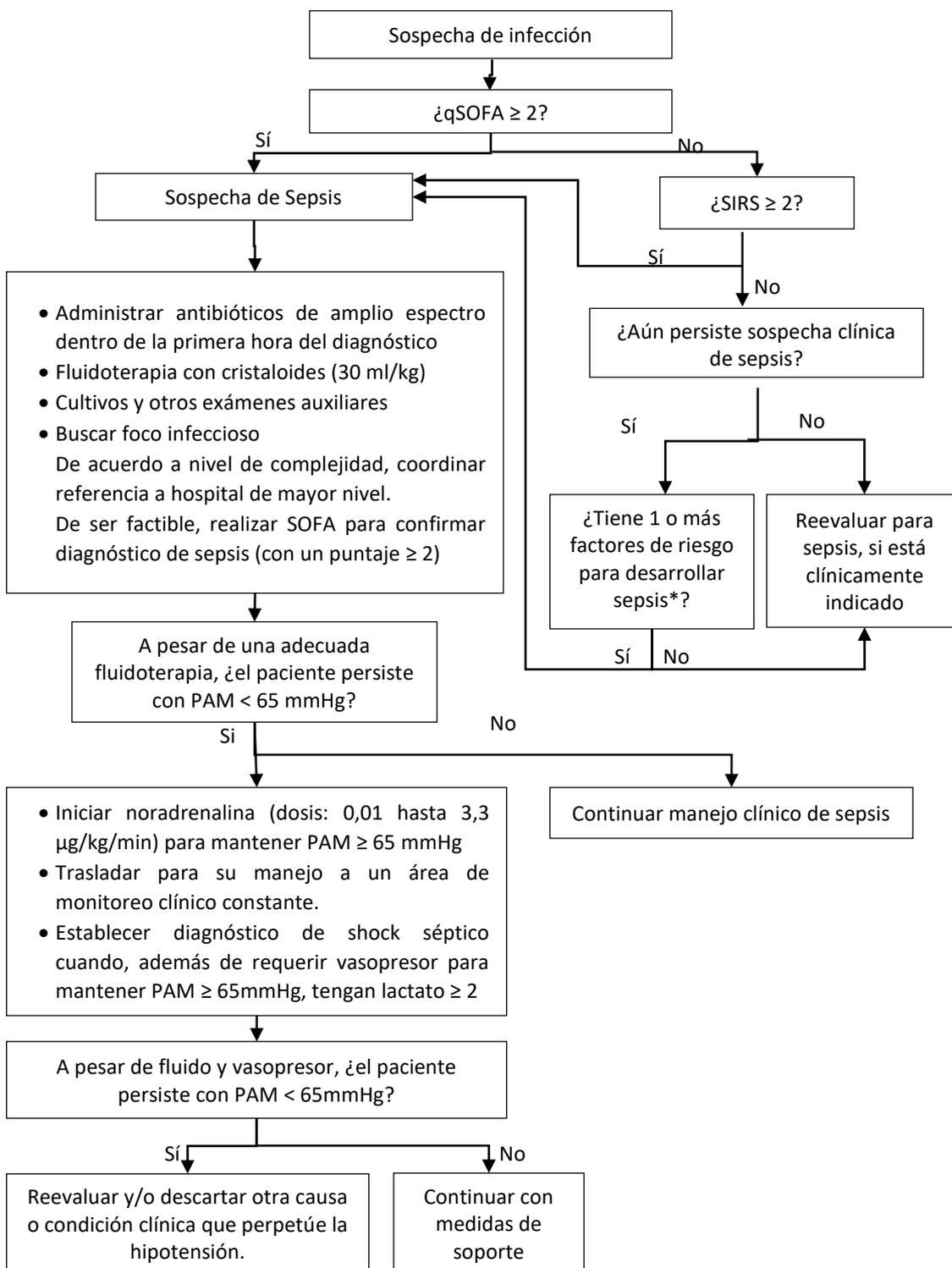
No se generaron recomendaciones con respecto a este tópico.

d. CRITERIOS DE REFERENCIA Y CONTRARREFERENCIA

No se generaron recomendaciones con respecto a este tópico.

e. FLUJOGRAMAS

Flujograma del reconocimiento y manejo inicial de sepsis



PAM: Presión arterial media

VII. ANEXOS

a. Anexo N°1: Recomendaciones y puntos de buenas prácticas clínicas

Pregunta N°	Enunciado	Tipo *	Fuerza y dirección **	Calidad de la evidencia **
Evaluación inicial				
1	Durante la evaluación inicial de los pacientes con sospecha de infección, sugerimos usar el índice qSOFA (con punto de corte ≥ 2 puntos) para identificar a los pacientes con mayor riesgo de muerte y peor pronóstico.	R	Débil a favor	Muy baja (⊕⊖⊖⊖)
	En aquellos pacientes con sospecha de infección que obtengan un índice de qSOFA < 2 puntos, sugerimos utilizar el índice SIRS (con punto de corte ≥ 2 puntos) para identificar a los pacientes con mayor riesgo de muerte y peor pronóstico	R	Débil a favor	Muy baja (⊕⊖⊖⊖)
	En pacientes con sospecha de infección y puntaje qSOFA ≥ 2 o SIRS ≥ 2 , establecer la sospecha de sepsis e iniciar manejo protocolizado de sepsis.	BPC		
	En pacientes con puntajes < 2 en qSOFA y < 2 en SIRS, en los que el médico tratante aún mantenga una sospecha clínica de sepsis, evaluar factores de riesgo para sepsis. Si el paciente presenta uno o más factores de riesgo para sepsis, establecer la sospecha de sepsis e iniciar manejo protocolizado de sepsis.	BPC		
	En pacientes con sospecha o certeza de infección que tengan puntajes < 2 en qSOFA y < 2 en SIRS, en los que el médico tratante no mantenga una sospecha clínica de sepsis, re-evaluar para sepsis cuando esté clínicamente indicado.	BPC		
	Tener en cuenta que los pacientes con sepsis pueden presentar manifestaciones clínicas inespecíficas y pueden no tener un foco infeccioso aparente.	BPC		
	En pacientes con sospecha de sepsis, solicitar los siguientes exámenes según disponibilidad: <ul style="list-style-type: none"> – Gases arteriales y electrolitos – Glucosa – Lactato – Hemocultivos y cultivos de otros focos según indicación clínica – Hemograma completo – Urea y creatinina – Tiempo de Protrombina (TP), Tiempo de Tromboplastina Parcial activada (TTPa) – Bilirrubina total y fraccionada – Examen completo de orina – Radiografía de tórax 	BPC		
	En pacientes con sospecha de infección, que presenten un puntaje ≥ 2 en el índice SOFA o un aumento de ≥ 2 puntos	BPC		

Pregunta N°	Enunciado	Tipo *	Fuerza y dirección **	Calidad de la evidencia **
	de su puntaje basal en el índice SOFA, se establecerá el diagnóstico de sepsis.			
Manejo Inicial				
2	En pacientes con sospecha o certeza de sepsis, recomendamos iniciar la terapia antibiótica endovenosa antes de la primera hora de establecida la sospecha.	R	Fuerte a favor	Moderada (⊕⊕⊕⊖)
	Deberá realizarse al menos dos hemocultivos y cultivos de otros focos infecciosos probables. Sin embargo, esto no debe retrasar el inicio de la terapia antibiótica.	BPC		
	La terapia antibiótica empírica administrada deberá cubrir a los agentes microbianos más probables causantes de la sepsis; esto en función al foco probable de infección, probabilidad de resistencia bacteriana y el criterio clínico.	BPC		
3	En pacientes con sospecha o certeza de sepsis o shock séptico, recomendamos usar solución salina normal para la resucitación inicial y la reposición del volumen intravascular.	R	Fuerte a favor	Muy baja (⊕⊖⊖⊖)
	En la resucitación inicial de los pacientes con sospecha de sepsis, realizar un reto de fluidos con solución salina normal de manera inmediata, a una dosis máxima de 30 ml/kg, dentro de las primeras 3 horas de iniciado el manejo. Para dicha resucitación, se tomará en cuenta las condiciones clínicas pre-existentes en el paciente.	BPC		
	Luego de la resucitación inicial, el requerimiento de fluidos adicional deberá ser guiado en función a: funciones vitales, diuresis, saturación de oxígeno, examen clínico, medio interno y monitoreo hemodinámico no invasivo e invasivo; según disponibilidad y criterio clínico.	BPC		
4	En pacientes con sospecha o certeza de sepsis, sugerimos dosar el lactato sérico.	R	Débil a favor	Muy baja (⊕⊖⊖⊖)
	Los pacientes con sepsis y con lactato $\geq 2\text{mmol/L}$ tienen mayor riesgo de muerte, por lo cual se debe considerar su transferencia a un área de monitoreo clínico constante.	BPC		
	Los pacientes con sepsis que requieren vasopresor para mantener PAM $\geq 65\text{mmHg}$ y tengan un lactato sérico $\geq 2\text{mmol/L}$ serán catalogados como shock séptico.	BPC		
5	En pacientes con sospecha o certeza de sepsis, que a pesar de una adecuada fluidoterapia persistan con presión arterial media $< 65\text{mmHg}$, recomendamos iniciar tratamiento con vasopresor.	BPC		
	En pacientes con sospecha o certeza de sepsis en quienes esté indicado el uso de vasopresores, recomendamos usar noradrenalina como vasopresor de primera elección.	R	Fuerte a favor	Moderada (⊕⊕⊕⊖)

Pregunta N°	Enunciado	Tipo *	Fuerza y dirección **	Calidad de la evidencia **
	Considerar la transferencia de los pacientes en los que se inicie vasopresores a un área de monitoreo clínico constante.	BPC		
	La noradrenalina deberá ser administrada idealmente por vía endovenosa central.	BPC		
	La dosis recomendada de noradrenalina en sepsis debe ser entre 0,01 y 3,3 µg/kg/min, y debe ser titulada según la presión arterial media objetivo.	BPC		
	En los pacientes que persistan con presión arterial media < 65mmHg a pesar de una adecuada fluidoterapia y tratamiento con vasopresor, se deberá descartar otra causa o condición clínica que perpetúe la hipotensión.	BPC		
6	En pacientes con sospecha o certeza de sepsis que usen tratamiento vasopresor, recomendamos mantener una presión arterial media ≥ 65 mmHg.	R	Fuerte a favor	Baja (⊕⊕⊖⊖)
	En pacientes con sospecha o certeza de sepsis que usen tratamiento vasopresor, evitar mantener una presión arterial media ≥ 80 mmHg.	BPC		
	Considerar que ciertos subgrupos, como los hipertensos crónicos, podrían beneficiarse de mantener una presión arterial media objetivo más alta (≥ 80 mmHg).	BPC		
	En los pacientes con sospecha o certeza de sepsis en los que se usen vasopresores, realizar monitoreo constante de la presión arterial media.	BPC		

* Recomendación (R) o punto de buena práctica clínica (BPC)

** La fuerza, dirección y calidad de la evidencia solo se establecen para las recomendaciones, mas no para los puntos de BPC

b. Anexo N°2: Desarrollo metodológico

El desarrollo metodológico, así como todos puntos señalados en el Documento Técnico: Metodología para la elaboración de Guías de Práctica Clínica, aprobado con Resolución Ministerial 141-2015-MINSA Julio 2015 se encuentran en la Versión en Extenso y sus anexos de esta GPC. Para revisar estos documentos dirigirse a la siguiente dirección:

http://www.essalud.gob.pe/ietsi/guias_pract_clini_farmacov_tecnov.html

A. Conformación del Grupo Elaborador de la Guía Local

La conformación del grupo elaborador de la presente Guía de Práctica Clínica (GPC) estuvo a cargo de la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia del IETSI, EsSalud. Se conformó el Grupo Elaborador de la Guía Local (GEG-Local) mediante invitaciones a expertos en la metodología de elaboración de GPC y expertos clínicos en Sepsis y Shock Séptico. El GEG quedó conformado por los siguientes miembros:

- Expertos del Seguro Social de Salud
- Expertos metodólogos
- Profesionales del IETSI

B. Declaración de conflictos de interés

Los integrantes del equipo elaborador de la presente GPC firmaron una declaración de conflictos de interés antes de iniciar las reuniones de formulación de recomendaciones, en la cual afirmaron no tener conflictos de interés en relación a ninguno de los temas descritos en el presente documento.

C. Formulación de las preguntas

En concordancia con los objetivos y alcances de esta GPC, el GEG-Local formuló un listado de preguntas clínicas mediante discusiones periódicas, intentando incluir las decisiones más importantes que debe tomar el personal de salud con respecto a la condición abordada.

Tabla N° 1: Preguntas Clínicas para la guía

Temas	Preguntas clínicas
Valoración del riesgo	Pregunta 1: ¿Cuál es el mejor índice para la evaluación inicial de sepsis: qSOFA o SIRS?
Manejo Inicial	Pregunta 2: En pacientes con sospecha de sepsis, ¿cuál es el momento más clínicamente beneficioso para iniciar la terapia antibiótica empírica endovenosa?
	Pregunta 3: En pacientes con sospecha de sepsis o shock séptico, ¿cuál es el mejor fluido para la resucitación inicial?
	Pregunta 4: En pacientes con sospecha de sepsis, ¿es útil el lactato sérico para identificar peor pronóstico de sepsis?
	Pregunta 5: En pacientes con sospecha de sepsis con indicación de iniciar tratamiento con vasopresor, ¿Cuál vasopresor debería usarse de primera elección: noradrenalina o dopamina?
	Pregunta 6: En pacientes con sepsis que inicien tratamiento con vasopresores ¿Cuál debería ser el nivel de presión arterial media objetivo?

D. Identificación de desenlaces

El GEG-Local, en base a la revisión de la literatura y su experiencia, elaboró una lista de desenlaces por cada pregunta PICO, los cuales fueron calificados de la siguiente forma:

- Desenlaces poco importantes: aquellos con puntaje promedio <4
- Desenlaces importantes: aquellos con puntaje promedio ≥ 4 pero <7
- Desenlaces críticos: aquellos con puntaje promedio ≥ 7

Para el proceso de elaboración de esta guía fueron seleccionados los desenlaces importantes y críticos.

Para profundizar en las preguntas PICO y sus desenlaces seleccionados para cada pregunta clínica, ver la versión en extenso de la Guía.

E. Búsqueda y selección de la Evidencia

Para cada pregunta PICO (en base a sus desenlaces críticos o importantes), se realizó la búsqueda y selección de la evidencia, siguiendo los siguientes pasos:

- Se buscaron revisiones sistemáticas (RS) publicadas como artículos científicos o realizadas como parte de una GPC.
- Cuando no se encontró ninguna RS de calidad aceptable a criterio del GEG-Local, se realizó una búsqueda de novo de estudios primarios.
- Cuando se encontraron RS de calidad aceptable a criterio del GEG-Local, se escogió una RS, la cual pudo o no ser actualizada de acuerdo a criterio del GEG-Local.

E.1 Búsqueda y selección de RS publicadas dentro de las GPC

Se realizó una búsqueda sistemática con el objetivo de recolectar GPC publicadas durante los últimos 10 años (periodo 2007-2017), que hayan realizado RS y respondan alguna de las preguntas planteadas para la GPC local. Esta búsqueda se realizó en diversas bases de datos, durante enero del 2018.

En el **Anexo N° 1**, del Documento Anexos de la guía, se presentan las bases de datos y las estrategias de búsqueda utilizadas, así como el número de resultados obtenidos en cada base de datos y la lista de GPC recolectadas.

Se encontraron 6 GPC que abordaron el ámbito de la presente GPC, de las cuales se preseleccionaron las 2 GPC que cumplieron con realizar RS para responder al menos una de las preguntas establecidas para la GPC local. Esta RS debía cumplir con las siguientes características:

- Especificar en qué bases de datos se realizó la búsqueda
- Especificar los términos de búsqueda utilizados
- Especificar los criterios de inclusión de los estudios encontrados
- Posibilidad de identificar todos los estudios incluidos por la GPC

Seguidamente, dos metodólogos procedieron a evaluar las GPC preseleccionadas en forma independiente utilizando el instrumento AGREE-II (<http://www.agreetrust.org/agree-ii/>) (32). Se discutieron los ítems de AGREE-II con diferencias mayores a 2 puntos para llegar a un consenso, y un tercer metodólogo participó cuando no hubiese acuerdo. Se seleccionaron aquellas GPC con un puntaje mayor de 60% en el dominio 3 (rigor metodológico), punto de corte propuesto por el Documento Técnico: Metodología para la elaboración de guías de práctica clínica del Ministerio de Salud del Perú (33). Los puntajes obtenidos por las GPC preseleccionadas se detallan en la **Tabla N° 2**.

Tabla N° 2: Puntajes en el dominio 3 del instrumento AGREE-II de las guías preseleccionadas

Ítems	GPC NICE	GPC SSC
1 Se han utilizado métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia	7	7
2 Los criterios para seleccionar la evidencia se describen con claridad.	7	7
3 Las fortalezas y limitaciones del conjunto de la evidencia están claramente descritas	4	4
4 Los métodos utilizados para formular las recomendaciones están claramente descritos	6	7
5 Al formular las recomendaciones han sido considerados los beneficios en salud, los efectos secundarios y los riesgos	6	5

Ítems	GPC NICE	GPC SSC
6 Hay una relación explícita entre cada una de las recomendaciones y las evidencias en las que se basan.	7	6
7 La guía ha sido revisada por expertos externos antes de su publicación.	5	5
8 Se incluye un procedimiento para actualizar la guía	7	6
Total	49 (87.5%)	47(83.9%)

De esta manera, se seleccionaron finalmente 2 GPC que realizaron RS para responder al menos una de las preguntas de interés para la GPC local:

Tabla N° 3: Nombre, año e institución de las guías preseleccionadas

Nombre de la guía	Año	País o región	Institución
Sepsis: Recognition, Assessment and Early Management	2016	UK	National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)
Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016	2016	USA	Society of Critical Care Medicine (SCCM) y European Society of Intensive Care Medicine (ESICM)

E.2 Búsqueda de RS publicadas como artículos científicos:

Para cada una de las preguntas PICO planteadas por el GEG local, se realizó una búsqueda sistemática de RS que respondan la pregunta y que hayan sido publicadas como artículos científicos. Esta búsqueda fue realizada en las bases de datos Medline y CENTRAL. Posteriormente, se escogieron aquellas RS que hayan cumplido con los criterios de inclusión de cada pregunta PICO. Los términos de búsqueda y las listas de RS incluidas y excluidas para cada pregunta PICO se muestran en el **Anexo N° 2**, del Documento Anexos de la guía.

E.3 Selección de la evidencia para la toma de decisiones para cada pregunta:

Para cada pregunta PICO, se listaron las RS encontradas que hayan respondido dicha pregunta (ya sea RS realizadas por alguna GPC, o RS publicadas como artículos científicos). En la medida de lo posible, se prefirió aquellas RS que hayan recolectado ensayos clínicos aleatorizados (ECA).

Para cada desenlace crítico o importante, cuando no se encontraron RS de calidad aceptable a criterio del GEG-Local, se realizó una búsqueda sistemática de novo de estudios primarios en Medline y CENTRAL (los términos de búsqueda, criterios de inclusión, y número de estudios encontrados en estas búsquedas de novo se detallan en el **Anexo N° 2**, del Documento Anexos de la guía). Cuando se encontraron RS de calidad aceptable a criterio del GEG-Local, se seleccionó una RS, que idealmente fue aquella que

tuvo: la más alta calidad evaluada con AMSTAR-II (34), la más reciente fecha en la que realizó su búsqueda bibliográfica, y el mayor número de estudios encontrados.

Una vez seleccionada una RS, el GEG-Local decidió si era pertinente actualizar dicha RS, considerando para ello:

- El tiempo que ha transcurrido desde la búsqueda realizada por la RS y la velocidad de producción científica de estudios en el tema (2 años en aquellos temas en los que la producción científica es abundante, 5 años en aquellos temas en los que la producción científica es limitada)
- La actualidad de la pregunta (pues para algunas preguntas ya no se realizan estudios)
- La precisión o calidad de los resultados de la RS (optando por actualizar aquellas RS cuyos estimados globales fueron poco precisos o tuvieran una baja calidad de la evidencia)

Cuando se decidió que era pertinente actualizar alguna RS, se realizó una búsqueda sistemática de estudios primarios en Medline y CENTRAL, desde la fecha en la que la RS realizó su búsqueda. Los términos de búsqueda, criterios de inclusión, y número de estudios encontrados de las actualizaciones realizadas para cada pregunta se detallan en el **Anexo N° 2**, del Documento Anexos de la guía.

Una vez que se definió la evidencia a usar para el desenlace en cuestión, para la toma de decisiones, se realizó lo siguiente:

- Si la RS seleccionada realizó un meta-análisis, que a consideración del GEG-Local haya sido correctamente realizado, se usó dicho meta-análisis.
- Si la RS seleccionada no realizó un meta-análisis o realizó un meta-análisis que a consideración del GEG-Local no haya sido correctamente realizado, se realizó un meta-análisis siempre que sea posible realizarlo con los estudios recolectados, y siempre que fue considerado útil contar con un meta-análisis
- Si no se encontró ni se pudo realizar un meta-análisis, se consideró el o los estudios más representativos para la toma de decisiones. Cuando solo se contó con un estudio, se consideró dicho estudio para la toma de decisiones.

F. Evaluación del riesgo de sesgo y de la calidad de la evidencia.

F.1 Evaluación de riesgo de sesgo

Para cada uno de los estudios primarios seleccionados, el GEG-Local determinó si era necesario realizar la evaluación de riesgo de sesgo. Esta evaluación fue por lo general realizada cuando la RS seleccionada no realizó la evaluación de los estudios que incluyó, o cuando la RS seleccionada realizó dicha evaluación pero ésta no fue de calidad o fue hecha para varios desenlaces y esperablemente el resultado de la evaluación cambiaría al enfocarnos en el desenlace que se estuviera evaluando (por ejemplo, el riesgo de sesgo por no realizar el cegamiento de los evaluadores sería diferente para el desenlace “dolor” que para el desenlace “muerte”).

Las evaluaciones realizadas para identificar el riesgo de sesgo de los estudios primarios se muestran en el **Anexo N° 3**, del Documento Anexos de la guía.

Las herramientas usadas para evaluar el riesgo de sesgo fueron:

- Los ECA fueron evaluados usando la herramienta de riesgo de sesgo de Cochrane (35)
- Los estudios observacionales fueron evaluados usando la herramienta de Newcastle-Ottawa (36)
- Los estudios de diagnóstico fueron evaluados usando la herramienta QUADAS-2 (37)

F.2 Evaluación de la calidad de la evidencia

Para evaluar la calidad de la evidencia, se siguió la metodología GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*). La calidad de la evidencia según esta metodología se basa en 9 aspectos: tipo de estudio, riesgo de sesgo, inconsistencia, evidencia indirecta, imprecisión, sesgo de publicación, tamaño de efecto, relación dosis-respuesta, y efecto de confusores (los tres últimos aspectos son evaluados en estudios observacionales) (38). Finalmente, la calidad para cada desenlace evaluado pudo ser alta, moderada, baja, y muy baja (**Tabla N° 4**).

Tabla N° 4: Significado de fuerza y dirección de las recomendaciones

Calidad de la evidencia	Significado
Alta (⊕⊕⊕⊕)	Es muy probable que el verdadero efecto sea similar al efecto estimado.
Moderada (⊕⊕⊕○)	Es probable que futuros estudios tengan un impacto importante en nuestra confianza en el estimado del efecto, y es posible que cambien el estimado.
Baja (⊕⊕○○)	Es muy probable que futuros estudios tengan un impacto importante en nuestra confianza en el estimado del efecto, y es probable que cambien el estimado.
Muy baja (⊕○○○)	El estimado del efecto no es certero

Para resumir la evaluación de la calidad de la evidencia, se usaron tablas de perfil de evidencias para cada pregunta PICO (**Anexo N° 4**, del Documento Anexos de la guía). Para aquellos desenlaces para los cuales no se contó con una tabla de perfil de evidencias GRADE previa (publicada en la RS o GPC seleccionada para dicha pregunta PICO), se elaboraron estas tablas. De lo contrario, se evaluó si se podían usar estas tablas o se debían elaborar nuevas tablas. Se elaboraron nuevas tablas cuando se sospechó que la tabla previa no correspondía a nuestro contexto o presentaba inconsistencias.

En cada pregunta PICO, luego de asignar el nivel de calidad para todos sus desenlaces de interés, se le asignó a la pregunta PICO el nivel de calidad más bajo alcanzado por alguno de estos desenlaces.

G. Formulación de las recomendaciones y puntos de buena práctica clínica.

Para la formulación de las recomendaciones y puntos de buena práctica clínica (BPC), el GEG-Local realizó reuniones periódicas, en las cuales los metodólogos presentaron la evidencia recolectada para cada una de las preguntas clínicas, en base a la cual los expertos clínicos determinaron las recomendaciones. Cuando no se alcanzó consenso para alguna recomendación, se procedió a realizar una votación y aprobarla por mayoría simple.

La elaboración de las recomendaciones de la presente GPC estuvo en base a la metodología GRADE. De acuerdo a esta metodología, las recomendaciones de las GPC se basan en: el balance entre efectos deseables e indeseables, la calidad de la evidencia, los valores y preferencias de los pacientes, y el uso de recursos (38). Además, para la presente GPC se evaluó la aceptabilidad y factibilidad de las recomendaciones, con miras a su implementación. Para la presente GPC, el GEG-Local consideró que no era imperativo realizar búsquedas sistemáticas de costos, de valores y preferencias de los pacientes, ni de factibilidad de implementación.

Teniendo todo esto en cuenta, en base a la metodología GRADE, se estableció la dirección (a favor o en contra) y la fuerza (fuerte o débil) de cada recomendación (39) (Ver **Tabla N° 5**).

Tabla N° 5: Significado de fuerza y dirección de las recomendaciones

Fuerza y dirección de la recomendación	Significado
Fuerza de la recomendación:	
<ul style="list-style-type: none"> Recomendación fuerte 	El GEG-Local cree que todos o casi todos los profesionales que revisan la evidencia disponible seguirían esta recomendación. En la formulación de la recomendación se usa el término “se recomienda”
<ul style="list-style-type: none"> Recomendación débil 	El GEG-Local cree que la mayoría de los profesionales que revisan la evidencia disponible seguirían esta recomendación, pero un grupo de profesionales no la seguiría. En la formulación de la recomendación se usa el término “se sugiere”
Dirección de la recomendación:	
<ul style="list-style-type: none"> A favor 	Se recomienda a favor de realizar cierta acción
<ul style="list-style-type: none"> En contra 	Se recomienda en contra de realizar cierta acción

Finalmente, se establecieron puntos de BPC (enunciados que el GEG-Local emite estos puntos en base a su experiencia clínica), y se diseñó el flujograma que resume las principales recomendaciones de la GPC.

Para las preguntas que, en opinión del GEG-Local, no pudieron ser contestadas con la evidencia actual (debido a que la pregunta no podía responderse en base a evidencias, a que el contexto local para esta pregunta era tan particular que la evidencia disponible no sería útil, o a otros motivos), no se formularon recomendaciones sino puntos de BPC.

H. Validación de la Guía de Práctica Clínica.

La metodología utilizada para este propósito fue, en primer lugar, exponer los objetivos y alcances de la Guía, seguido de las preguntas y recomendaciones. En segundo lugar, se procedió a abrir la discusión con preguntas y observaciones de los expertos, las cuales

fueron respondidas por el grupo expositor. En tercer lugar, se procedió a sintetizar las observaciones que se consideraron puedan aportar a la Guía. La validación se realizó con dos grupos; un grupo ampliado de expertos y un grupo de decisores. No fue posible realizar validación con pacientes por la condición clínica que padecen.

I. Revisión de la guía de Práctica Clínica

La guía fue revisada por expertos nacionales y extranjeros de amplia trayectoria y solodas competencias en el ambito de los contenidos de la guía.

J. Acutalización de la Guía

La presente Guía tiene una validez de tres años. Al acercarse el fin de ese período, se procederá a una revisión de la literatura, luego de la cual se decidirá sobre su actualización de acuerdo a la información nueva que se encuentre.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *Jama*. 2016;315(8):801-10.
2. Coburn B, Morris AM, Tomlinson G, Detsky AS. Does this adult patient with suspected bacteremia require blood cultures? *Jama*. 2012;308(5):502-11.
3. Ramachandran G. Gram-positive and gram-negative bacterial toxins in sepsis: a brief review. *Virulence*. 2014;5(1):213-8.
4. Baron EJ, Miller JM, Weinstein MP, Richter SS, Gilligan PH, Thomson Jr RB, et al. A guide to utilization of the microbiology laboratory for diagnosis of infectious diseases: 2013 recommendations by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society for Microbiology (ASM) a. *Clinical infectious diseases*. 2013;57(4):e22-e121.
5. Tapper H, Herwald H. Modulation of hemostatic mechanisms in bacterial infectious diseases. *Blood*. 2000;96(7):2329-37.
6. Pinsky MR, Vincent J-L, Deviere J, Alegre M, Kahn RJ, Dupont E. Serum cytokine levels in human septic shock: relation to multiple-system organ failure and mortality. *Chest*. 1993;103(2):565-75.
7. Boomer JS, To K, Chang KC, Takasu O, Osborne DF, Walton AH, et al. Immunosuppression in patients who die of sepsis and multiple organ failure. *Jama*. 2011;306(23):2594-605.
8. Wiersinga WJ, Leopold SJ, Cranendonk DR, van der Poll T. Host innate immune responses to sepsis. *Virulence*. 2014;5(1):36-44.
9. Kumar A. An alternate pathophysiologic paradigm of sepsis and septic shock: implications for optimizing antimicrobial therapy. *Virulence*. 2014;5(1):80-97.
10. Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy. *Nature Reviews Immunology*. 2013;13(12):862.
11. De Backer D, Orbegozo Cortes D, Donadello K, Vincent J-L. Pathophysiology of microcirculatory dysfunction and the pathogenesis of septic shock. *Virulence*. 2014;5(1):73-9.
12. Moore J, Dyson A, Singer M, Fraser J. Microcirculatory dysfunction and resuscitation: why, when, and how. *British journal of anaesthesia*. 2015;115(3):366-75.
13. Crouser ED, Julian MW, Blaho DV, Pfeiffer DR. Endotoxin-induced mitochondrial damage correlates with impaired respiratory activity. *Critical care medicine*. 2002;30(2):276-84.
14. Brealey D, Brand M, Hargreaves I, Heales S, Land J, Smolenski R, et al. Association between mitochondrial dysfunction and severity and outcome of septic shock. *The Lancet*. 2002;360(9328):219-23.
15. Andersen LW, Liu X, Montissol S, Holmberg MJ, Sulmonte C, Balkema JL, et al. Cytochrome C in patients with septic shock. *Shock*. 2016;45(5):512-7.
16. Opal S, Poll T. Endothelial barrier dysfunction in septic shock. *Journal of internal medicine*. 2015;277(3):277-93.
17. Takasu O, Gaut JP, Watanabe E, To K, Fagley RE, Sato B, et al. Mechanisms of cardiac and renal dysfunction in patients dying of sepsis. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2013;187(5):509-17.
18. Singer M. The role of mitochondrial dysfunction in sepsis-induced multi-organ failure. *Virulence*. 2014;5(1):66-72.
19. Delano MJ, Ward PA. The immune system's role in sepsis progression, resolution, and long-term outcome. *Immunological reviews*. 2016;274(1):330-53.

20. Haden DW, Suliman HB, Carraway MS, Welty-Wolf KE, Ali AS, Shitara H, et al. Mitochondrial biogenesis restores oxidative metabolism during *Staphylococcus aureus* sepsis. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2007;176(8):768-77.
21. Levy MM, Artigas A, Phillips GS, Rhodes A, Beale R, Osborn T, et al. Outcomes of the Surviving Sepsis Campaign in intensive care units in the USA and Europe: a prospective cohort study. *The Lancet infectious diseases*. 2012;12(12):919-24.
22. Sands KE, Bates DW, Lanken PN, Graman PS, Hibberd PL, Kahn KL, et al. Epidemiology of sepsis syndrome in 8 academic medical centers. *Jama*. 1997;278(3):234-40.
23. Blanco J, Muriel-Bombín A, Sagredo V, Taboada F, Gandía F, Tamayo L, et al. Incidence, organ dysfunction and mortality in severe sepsis: a Spanish multicentre study. *Critical care*. 2008;12(6):R158.
24. Harrison DA, Welch CA, Eddleston JM. The epidemiology of severe sepsis in England, Wales and Northern Ireland, 1996 to 2004: secondary analysis of a high quality clinical database, the ICNARC Case Mix Programme Database. *Critical care*. 2006;10(2):R42.
25. Kaukonen K-M, Bailey M, Suzuki S, Pilcher D, Bellomo R. Mortality related to severe sepsis and septic shock among critically ill patients in Australia and New Zealand, 2000-2012. *Jama*. 2014;311(13):1308-16.
26. Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, Seymour CW, Liu VX, Deutschman CS, et al. Developing a new definition and assessing new clinical criteria for septic shock: for the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *Jama*. 2016;315(8):775-87.
27. Mayr FB, Yende S, Angus DC. Epidemiology of severe sepsis. *Virulence*. 2014;5(1):4-11.
28. Netea MG, van der Meer JW. Immunodeficiency and genetic defects of pattern-recognition receptors. *New England Journal of Medicine*. 2011;364(1):60-70.
29. Martin GS, Mannino DM, Moss M. The effect of age on the development and outcome of adult sepsis. *Critical care medicine*. 2006;34(1):15-21.
30. Angele MK, Pratschke S, Hubbard WJ, Chaudry IH. Gender differences in sepsis: cardiovascular and immunological aspects. *Virulence*. 2014;5(1):12-9.
31. Danai PA, Sinha S, Moss M, Haber MJ, Martin GS. Seasonal variation in the epidemiology of sepsis. *Critical care medicine*. 2007;35(2):410-5.
32. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *Canadian Medical Association Journal*. 2010;182(18):E839-E42.
33. Ministerio de Salud. Documento técnico: Metodología para la de documento técnico elaboración guías de practica clínica. Lima, Perú: MINSA; 2015.
34. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *Bmj*. 2017;358:j4008.
35. Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *Bmj*. 2011;343:d5928.
36. Wells G, Shea B, O'connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Ottawa (ON): Ottawa Hospital Research Institute; 2009. Available in March. 2016.
37. Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Annals of internal medicine*. 2011;155(8):529-36.
38. Andrews JC, Schünemann HJ, Oxman AD, Pottie K, Meerpohl JJ, Coello PA, et al. GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation—determinants of a

recommendation's direction and strength. Journal of clinical epidemiology. 2013;66(7):726-35.

39. Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, Alderson P, Dahm P, Falck-Ytter Y, et al. GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations. Journal of clinical epidemiology. 2013;66(7):719-25.

Las referencias completas se encuentran en la versión extensa y anexos de la guía.