



ENTREGA DICTAMEN PERICIAL- DDA RC-ARMANDO MUÑOZ RENGIFO Y OTROS VS FUNDACION HOSPITAL SAN JOSE DE BUGA Y OTROS RAD. 2022-00080-00

Desde Gloria P. Hurtado <juridico@fhsjb.org>

Fecha Mié 02/10/2024 8:38

Para Juzgado 02 Civil Circuito - Valle del Cauca - Guadalajara De Buga <j02ccbuga@cendoj.ramajudicial.gov.co>; contacto@azurabogados.com <contacto@azurabogados.com>; maicolrodriguez <maicolrodriguez@azurabogados.com>; letty Fernanda Arboleda Cordoba <juridico@hospitaldesanjuandedios.org.co>; Darío Rosero <emssanarsas@emssanar.org.co>; notificacionesjudiciales <notificacionesjudiciales@axacopatria.co>; comunicaciones <comunicaciones@cenvalle.com>; notificaciones <notificaciones@solidaria.com.co>; njudiciales <njudiciales@mapfre.com.co>; saritam1809 <saritam1809@hotmail.com>; marciali 16 <marciali_16@hotmail.com>; Harold Aristizabal <harold.aristizabal@conava.net>

CC Auxiliar Oficina Juridica 2 <auxjuridico2@fhsjb.org>

 11 archivos adjuntos (11 MB)

DICTAMEN PERICIAL PTE PATRICIA MUÑOZ RENGIFO-FUNDACION HOSPITAL SAN JOSE DE BUGA.pdf; neumar-et-al-2008-post-cardiac-arrest-syndrome.pdf; hashem2011.pdf; Treatment of Fungal Infections in Adult AJRCC 2011.pdf; 5+905-Original.pdf; 2005_de-las-Heras_RevJurRegMurcia.pdf; HV CARLOS FORERO ..pdf; titulo postgrado apostillado ok.pdf; ACTA DE GRADO CIRUGIA GENERAL.pdf; 1. Oficio Remisorio PARA ENTREGA DE DICTAMEN Fundacion Hospital San José.pdf; 3. Certificación Calidad PERIMEDICAL DEL VALLE.pdf;

Guadalajara de Buga, 2 de octubre de 2024.

Señora

JUEZ SEGUNDO CIVIL DEL CIRCUITO DE BUGA

j02ccbuga@cendoj.ramajudicial.gov.co

E. S. D.

ASUNTO: APORTA DICTAMEN PERICIAL
PROCESO: VERBAL – RESPONSABILIDAD CIVIL MÉDICA
DEMANDANTES: ARMANDO MUÑOZ RENGIFO Y OTROS.
DEMANDADO: FUNDACIÓN HOSPITAL SAN JOSÉ DE BUGA Y OTROS
RADICACIÓN: 76-111-31-03-002-2022-00080-00

GLORIA PATRICIA HURTADO GARCÍA, persona mayor de edad y vecina de Buga (V), identificada con la Cédula de Ciudadanía No. 66.972.412 de Cali (Valle), abogada en ejercicio y portadora de la Tarjeta Profesional No. 110.530 del Consejo Superior de la Judicatura, obrando en calidad de apoderada judicial de la **FUNDACIÓN HOSPITAL SAN JOSÉ DE BUGA**, por medio del presente escrito y encontrándome dentro del termino concedido, me permito dirigirme a usted para aportar el Dictamen Pericial conforme las exigencias establecidas en el Artículo 226 del Código General del Proceso.

El Dictamen Pericial contiene los siguientes documentos adjuntos:

- Dictamen Pericial rendido por el Dr. CARLOS IVAN FORERO RAMIREZ
- Hoja de Vida del perito Dr. CARLOS IVAN FORERO RAMIREZ

- Título de Postgrado Dr. CARLOS IVAN FORERO RAMIREZ
- Acta de Grado Cirugía General Dr. CARLOS IVAN FORERO RAMIREZ
- Certificado de Calidad PERIMEDICAL DEL VALLE S.A.S.
- Oficio remisorio del Dictamen Pericial
- Bibliografía soporte del Dictamen Pericial

Lo anterior, de conformidad lo decretado por la señora Juez en la Audiencia Inicial que se celebró el pasado 14 de agosto del año en curso, en donde se concedió un término de veinte (20) días hábiles para la presentación del Dictamen por parte de la Fundación Hospital San José de Buga y la prórroga por diez (10) días adicionales concedida mediante Auto Interlocutorio No. 773 del 19 de septiembre de 2024.

Así mismo, procedo a enviar de forma simultánea el presente correo al apoderado de la parte demandante, los codemandados y a los llamados en garantía que hacen parte del presente proceso.

Sírvase señora Juez tener como medio probatorio el Dictamen Rendido por el Doctor CARLOS IVAN FORERO CAICEDO, Médico Especialista en Cirugía General, y darle el valor correspondiente a fin de que se surta el contradictorio en la oportunidad procesal pertinente.

Atentamente,

GLORIA PATRICIA HURTADO GARCÍA

Apoderada Judicial

Fundación Hospital San José de Buga

C.C. No. 66.972.412 de Cali

T.P. No. 110.530 del C.S.J.

ISO 9001:2015

BUREAU VERITAS
Certification



PERIMEDICAL DEL VALLE S.A.S

Nit: 901484034-5

"NUESTRO COMPROMISO ES EQUIDAD CON ETICA"



Tuluá Valle del Cauca

30 septiembre 2024.

Doctora:

GLORIA PATRICIA HURTADO GARCIA

RF: Entrega Dictamen pericial **FUNDACION HOSPITAL SAN JOSE DE BUGA**

De manera atenta hacemos entrega del dictamen médico pericial solicitado por usted. Dicha experticia es rendida por PERIMEDICAL DEL VALLE SAS, empresa legalmente constituida y certificada en Calidad ISO 9001:2015; a través del Doctor **CARLOS IVAN FORERO RAMIREZ**, Especialista en Cirugía General de la Universidad del Zulia.

De manera formal solicitamos que, para la sustentación del dictamen en la audiencia pública de manera virtual, nos notifiquen por cualquier medio sea físico o electrónico a través de: perimedicaldelvalle@gmail.com; o en la ciudad de Tuluá Valle, Cra 34 #25-40 o a través del celular: 3116553132- 3215674724, esto con la finalidad de agendar al especialista.

Nota: En caso de requerir la presencialidad del perito en la audiencia, los gastos del traslado estarán a cargo del solicitante del dictamen en su totalidad. Así mismo, en caso de requerir la asistencia del perito a otra audiencia en la misma instancia o en una superior, deberá pagar el valor asignado por PERIMEDICAL DEL VALLE SAS.

Se anexan certificaciones académicas y profesionales de los especialistas que elaboran el dictamen.

Con toda atención,

Dra. CLAUDIA RAYO RADA.
Gerente.

TULUÁ VALLE DEL CAUCA

Cra 34 # 25-40 Contacto: 311 655 3132- 321 567 4724

perimedicaldelvalle@gmail.com

www.perimedicaldelvalle.com

BUREAU VERITAS
Certification



PERIMEDICAL DEL VALLE S.A.S

Entidad Contratante: Carrera 34#25-40 - Alvernia
Tuluá, Valle Del Cauca, Colombia

BVQI Colombia Ltda. certifica que el Sistema de Gestión de la organización ha sido auditado y se ha encontrado conforme con los requerimientos de las normas de Sistema de Gestión que se detallan a continuación

ISO 9001:2015

Alcance de Certificación

PRESTACIÓN DE SERVICIOS PARA PERITAJE MÉDICO - JURÍDICO EN DICTÁMENES PERICIALES MÉDICOS, DICTÁMENES PERICIALES VETERINARIOS, VALORACIÓN DE APOYO JUDICIAL Y ASESORIAS JURÍDICAS.

No Aplicabilidad:

7.1.5.2 Trazabilidad de Las Mediciones

8.3 Diseño y Desarrollo de los Productos y Servicios

Fecha de Inicio del Ciclo Original de Certificación:

28 noviembre 2023

Fecha de Vencimiento del ciclo previo:

N/A

Fecha de Auditoria de Certificación:

05 octubre 2023

Fecha de Inicio del ciclo de Certificación:

28 noviembre 2023

*Sujeto a la operación continua y satisfactoria del Sistema de Gestión de la organización, este certificado vence el: **27 noviembre 2026***

Certificado No.

CO23.08078

Versión: **No. 1**

Fecha de Revisión: **28 noviembre 2023**

DocuSigned by:

Carolina Prieto

EA7334FADEA34B1...

Carolina Prieto Carranza
Gerente Técnico



ISO/IEC 17021-1:2015
10-CSG-007

Oficina Local: BVQI Colombia Ltda. Carrera 16 No 97-40 Torre 1 Oficina 401.
Bogotá D.C. – Colombia

Cualquier aclaración adicional relativa al alcance de este certificado y a la aplicabilidad de los requerimientos del Sistema de Gestión, puede obtenerse consultando a la organización.

Para comprobar la validez del certificado, por favor escanear el Código QR. Cualquier modificación total o parcial por cualquier medio al registro original hará que pierda su validez.

Local Certificate Template single site rev2.8 1 / 1 25 enero 2022



Experiencia del manejo por colangiopancreatografía retrógrada endoscópica de las fístulas biliares poscolecistectomía en un hospital de referencia en Colombia

Experience in endoscopic retrograde cholangiopancreatography management of postcholecystectomy biliary leak in a Colombian referral hospital

Andrés Delgado-Villarreal,^{1*} Raúl Cañadas-Garrido,² Cristiam Pulgarín,¹ Óscar Muñoz-Velandia.³

ACCESO ABIERTO

Citación:

Delgado-Villarreal A, Cañadas-Garrido R, Pulgarín C, Muñoz-Velandia O. Experiencia del manejo por colangiopancreatografía retrógrada endoscópica de las fístulas biliares poscolecistectomía en un hospital de referencia en Colombia. *Revista colomb. Gastroenterol.* 2022;37(4):383-389. <https://doi.org/10.22516/25007440.905>

¹ Internista, *Fellow* de gastroenterología y endoscopia digestiva, Pontificia Universidad Javeriana, Hospital Universitario San Ignacio. Bogotá, Colombia.

² Internista, Especialista en gastroenterología y endoscopia digestiva, docente de la Pontificia Universidad Javeriana, Hospital Universitario San Ignacio. Bogotá, Colombia.

³ Internista, Doctorado en epidemiología clínica, docente de la Pontificia Universidad Javeriana, Hospital Universitario San Ignacio. Bogotá, Colombia.

*Correspondencia: Andrés Delgado-Villarreal. afernando.delgado@javeriana.edu.co

Fecha recibido: 20/04/2022

Fecha aceptado: 06/09/2022



Resumen

Introducción: la fístula biliar poscolecistectomía es poco frecuente. El manejo principalmente es endoscópico, pero en la literatura no hay consenso en la técnica de primera línea entre papilotomía, prótesis biliar o su combinación. **Metodología:** se realizó un estudio observacional tipo serie de casos en el que se incluyeron todas las CPRE realizadas en el Hospital Universitario San Ignacio en Bogotá, Colombia, entre enero de 2010 y marzo del 2021 por fístula biliar posterior a colecistectomía. Se registraron las características demográficas, manifestaciones clínicas, resolución, eventos adversos y estancia hospitalaria según la técnica endoscópica. **Resultados:** se incluyeron 24 pacientes con fístula biliar poscolecistectomía que se manejaron con CPRE. La mediana de edad fue de 59 años (rango intercuartílico [RIC]: 53,5-67). En el 75% el tipo de cirugía fue laparoscópica. La manifestación clínica más frecuente fue aumento del drenaje biliar > 150 mL/24 horas (50%), seguido de dolor abdominal (39%). La principal localización fue el conducto cístico en el 40%. El manejo con papilotomía fue del 25%; con prótesis biliar, 8,4%, y combinado, 66%; la resolución de la fístula ocurrió en el 100%, 50% y 87%, respectivamente, con menor estancia hospitalaria en el manejo combinado de 3,5 días frente a 4 días en papilotomía. Solo se presentó 1 evento adverso de hemorragia en el grupo de papilotomía. **Conclusión:** la papilotomía y la terapia combinada son opciones terapéuticas con buenas tasas de resolución y baja estancia hospitalaria para el manejo de las fístulas biliares poscolecistectomía. Se requerirán estudios prospectivos, aleatorizados y multicéntricos para definir la técnica con mejores desenlaces clínicos.

Palabras clave

Colecistectomía, fístula biliar, papilotomía, prótesis biliar, CPRE.

Abstract

Introduction: Postcholecystectomy biliary leak is rare. Management is mainly endoscopic, but in the literature, there is no consensus on the first-line technique between sphincterotomy, biliary stent, or combination. **Materials and methods:** A case series study was conducted that included all ERCP performed at the San Ignacio University Hospital in Bogotá, Colombia, between January 2010 and March 2021 due to biliary leak after cholecystectomy. Demographic characteristics, clinical manifestations, resolution, adverse events, and hospital length stay were recorded according to the endoscopic technique. **Results:** 24 patients with postcholecystectomy biliary leak managed with ERCP were included. The median age was 59 years (interquartile range [IQR]: 53.5-67). In 75% the surgery was laparoscopic. The most frequent clinical manifestation was increased biliary drainage > 150 mL/24 hours (50%), followed by abdominal pain (39%). The main fistula's location was the cystic duct in 40%. Management with sphincterotomy was 25%, with a biliary stent, 8.4%, and combined, 66%; leak resolution occurred in 100%, 50%, and 87%, respectively, with a shorter hospital length stay in the combined management of 3.5 days compared to four days in sphincterotomy. Only one adverse bleeding event occurred in the sphincterotomy group. **Conclusion:** Sphincterotomy and combined therapy are options with reasonable resolution rates and low hospital length stay for managing postcholecystectomy biliary leak. Prospective, randomized, and multicenter trials will be required to define the best technique.

Keywords

Cholecystectomy, biliary leak, sphincterotomy, biliary stent, ERCP.

INTRODUCCIÓN

La patología litiasica de la vesícula biliar es un motivo de consulta frecuente en urgencias y consulta externa⁽¹⁻³⁾, cuyo manejo es la colecistectomía^(4,5), que en las últimas décadas es principalmente laparoscópica⁽⁶⁾. Dentro de sus complicaciones está la fistula biliar, que ocurre en el 1% de las cirugías y cuyos factores de riesgo incluyen la dificultad de la disección y la visualización de la vía biliar por inflamación⁽⁷⁻⁹⁾, obesidad y variantes anatómicas⁽¹⁰⁻¹²⁾. Las fugas biliares pueden ocurrir por lesión directa durante la cirugía, que frecuentemente pasan inadvertidas^(11,13), pero pueden ocurrir también por cálculos en la vía biliar que generan un aumento de la presión en el conducto o desprendimiento de los clips⁽¹⁴⁾. El paciente presenta complicaciones en el posoperatorio, como dolor abdominal, colecciones o peritonitis biliar^(14,15).

Cuando no hay sección completa del árbol biliar principal, el manejo de elección debe ser por colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE), pero el método endoscópico de elección no está claro. Algunos estudios muestran que es mejor la papilotomía sola, otros la inserción de una prótesis biliar plástica o terapia combinada⁽¹⁶⁻¹⁹⁾; es por esto que las sociedades científicas internacionales divergen en sus recomendaciones. Por una parte, la Sociedad Estadounidense de Endoscopia Gastrointestinal (ASGE) recomienda esfinterotomía sola, colocación de prótesis biliar o dren nasobiliar con o sin esfinterotomía, con el fin de disminuir el gradiente de presión entre el ducto biliar y el duodeno⁽²⁰⁾. Por otra parte, la Sociedad Europea de Endoscopia Gastrointestinal (ESGE) recomienda solo la colocación de prótesis biliar sin esfinterotomía, excepto en adultos mayores, en quienes recomienda solo la esfinterotomía para evitar otra CPRE⁽²¹⁾.

Dadas las recomendaciones contradictorias en la terapia endoscópica de primera línea, decidimos realizar un estudio retrospectivo para describir la experiencia en el manejo de las fistulas biliares poscolecistectomía en un centro de alta complejidad y plantear una hipótesis sobre la técnica con mayor resolución clínica y menores complicaciones, de modo que se pueda evaluar en estudios prospectivos posteriores.

METODOLOGÍA

Se realizó un estudio observacional descriptivo tipo serie de casos. A partir del sistema de historia clínica del Hospital Universitario San Ignacio en Bogotá, Colombia, un hospital de referencia de tercer nivel, se identificaron los procedimientos realizados con los códigos CUPS de CPRE (511000, 518902, 512301 y 518801) entre enero de 2010

y marzo de 2021, tanto ambulatorios como hospitalizados. Se revisaron las historias clínicas y se seleccionaron a los pacientes cuya indicación del procedimiento fue la sospecha de fistula biliar poscolecistectomía. Se excluyeron a los pacientes menores de 18 años y a aquellos que recibieron manejo percutáneo o quirúrgico de la vía biliar antes de la realización de CPRE. La identidad de los pacientes no fue referenciada para el análisis de la información, ni en los reportes de los resultados. El comité de ética institucional aprobó la realización del estudio.

Las características de los pacientes y los procedimientos realizados se recolectaron a partir de la información sistemáticamente consignada en la historia clínica. La presencia de fistula biliar y su clasificación por Strasberg-Bismuth se determinó por los hallazgos durante la cirugía de colecistectomía, reintervención quirúrgica o en la CPRE. Se consideró fistula biliar de alto grado aquella que se visualizó antes de la llegada del contraste a la vía biliar intrahepática y de bajo grado cuando el contraste ocupó completamente o casi toda la vía biliar intrahepática antes de visualizar la fuga^(22,23). De acuerdo con el criterio del especialista, los pacientes fueron llevados a esfinterotomía sola, prótesis biliar plástica sola (7 Fr o 10 Fr) o terapia combinada. Se registró el tiempo desde la colecistectomía hasta el manejo de la complicación por CPRE. Se consideró resolución de la fistula biliar si se cumplía cualquiera de las siguientes 5 condiciones: mejoría del dolor abdominal a las 24 horas; resolución de la extravasación del medio de contraste durante la CPRE; disminución de la producción del dren abdominal < 150 mL hasta por 72 horas; resolución de la colección abdominal en el control imagenológico realizado por ecografía, resonancia o tomografía a los 7 días; o ausencia de fiebre, dolor abdominal, ictericia, peritonitis o colección abdominal 7 días después del retiro del dren. Se midió el tiempo de resolución de la fistula biliar y la necesidad de una nueva intervención endoscópica, quirúrgica o percutánea.

Como medidas de seguridad del paciente, se estableció por la historia clínica si después de la CPRE hubo sangrado (melenas, hematemesis o descenso de hemoglobina > 2 g/dL hasta el día 7 de la terapia endoscópica), pancreatitis aguda (dolor abdominal nuevo o aumento del que ya presentaba más elevación de amilasa > 3 veces el límite superior de la normalidad a las 24 horas y que hubiera requerido hospitalización > 2 días), colangitis (fiebre > 38 °C *de novo* y colestasis con aumento de bilirrubina > 2 mg/dL hasta 7 días), perforación (gas o medio de contraste fuera del tracto digestivo hasta 7 días después) y mortalidad (fallecimiento por cualquier causa luego de la CPRE durante la hospitalización). Se midió la estancia hospitalaria posterior a la terapia endoscópica.

Análisis estadístico

Los datos continuos cuantitativos se expresan como promedios y desviación estándar (DE) en caso de distribución normal (prueba de Shapiro-Wilk) o en mediana y rango intercuartílico (RIC) si no se cumplía este supuesto. Los datos cualitativos se presentan como frecuencias absolutas y porcentajes. Teniendo en cuenta el diseño del estudio, no se realizaron pruebas estadísticas para comparar dichas proporciones. El análisis se realizó utilizando el programa estadístico Stata 16.

RESULTADOS

En los 11 años de observación se realizaron 2436 procedimientos de CPRE, de los cuales la indicación fue por fistula biliar en 39 pacientes. Se excluyeron 15 procedimientos: en 10 se descartó fistula biliar, 3 tuvieron canulación fallida, uno recibió manejo percutáneo y en otro la fistula biliar fue secundaria a una herida por arma de fuego, por lo que quedaron 24 pacientes para el análisis.

La mediana de edad fue de 59 años, el paciente más joven tenía 32 años y el mayor, 76 años; el 54,2% fueron hombres. El tipo de colecistectomía fue en la mayoría laparoscópica (87,5%), pero en 3 pacientes fue necesario convertirla a cirugía abierta por inflamación secundaria a piocolecisto, que impidió la adecuada visualización anatómica de la vía biliar (**Tabla 1**).

La manifestación clínica más frecuente fue el aumento de la producción biliar (mayor de 150 mL en 24 horas) a través del drenaje abdominal alojado en el lecho hepático, que ocurrió en 12 pacientes, seguido de 11 pacientes con aumento del dolor abdominal posterior a la colecistectomía. La presencia de colección abdominal > 3 cm documentada por ecografía, tomografía o resonancia fue del 29,1%, y de peritonitis biliar, 12,5%, las cuales se asociaron al manejo tardío con CPRE de la fuga biliar (16 y 5 días en promedio, respectivamente) frente a 3 días en los pacientes sin alguna de estas dos manifestaciones (**Tabla 2**). El hallazgo intraoperatorio de fuga biliar durante la colecistectomía ocurrió en un tercio de los pacientes. Ningún paciente presentó fiebre como manifestación de la fistula.

En el hemograma solo 4 pacientes tenían leucocitos mayores de 12 000 cel/mm³, la bilirrubina fue mayor de 3 mg/dL en el 20,8% y la fosfatasa alcalina tuvo una mediana de 1,46 veces el límite superior de la normalidad, pero no hubo aumento significativo de transaminasas (**Tabla 1**). Los pacientes con fistula biliar en su mayoría presentaban comorbilidades, con un índice de Charlson mayor de 3 en el 37%.

El diagnóstico de fistula biliar se realizó durante la CPRE en el 96% de los pacientes, solo a un paciente se diagnosticó

Tabla 1. Características sociodemográficas y clínicas de los pacientes incluidos

Características	Valor
Edad en años, mediana (RIC)	59,5 (53,5-67)
Sexo masculino, n (%)	13 (54,2%)
Tipo de colecistectomía, n (%)	
- Abierta	3 (12,5%)
- Laparoscópica	18 (75%)
- Laparoscópica convertida	3 (12,5%)
Presión arterial media en mm Hg, media (± DE)	84 (± 14)
Frecuencia cardíaca por minuto, mediana (RIC)	79 (71-90)
Temperatura > 38,3 °C, n (%)	0 (0%)
Hemograma, mediana (RIC)	
- Leucocitos	8400 (6300-12230)
- Hemoglobina, g/dL	12,2 (10,45-15,15)
- Plaquetas por miles	306 (217-386)
Bilirrubina total en mg/dL, mediana (RIC)	2 (0,6-4,9)
Fosfatasa alcalina en UI/L, mediana (RIC)	176 (96-267)
Transaminasa glutámico-oxalacética en UI/L, mediana (RIC)	52 (47-67)
Transaminasa glutámico-pirúvica en UI/L, mediana (RIC)	88 (44-111)
Índice de comorbilidad de Charlson > 2 puntos, n (%)	15 (62,5%)

DE: desviación estándar; dL: decilitro; g/dL: gramos por decilitro; RIC: rango intercuartílico; UI: unidades internacionales. Fuente: elaborada por los autores.

Tabla 2. Presentación clínica al diagnóstico

Manifestación clínica	Valor
Aumento del dolor abdominal, n (%)	11 (39,2%)
Colección abdominal > 3 cm, n (%)	7 (29,1%)
Peritonitis biliar, n (%)	3 (12,5%)
Drenaje biliar por catéter abdominal en mL/24 horas, n (%)	
- < 150 mL/24 horas	8 (40%)
- 151-300 mL/24 horas	6 (30%)
- > 300 mL/24 horas	6 (30%)
Fístula biliar visualizada durante la colecistectomía, n (%)	8 (33,3%)
Coleocolitis residual	0 (0%)

mL: mililitros. Fuente: elaborada por los autores.

por colangiografía antes de la intervención endoscópica. La localización más frecuente de la fístula fue en el conducto cístico (40%), seguidos del conducto de Luschka (27%) y hepático común (13%), lo cual en la clasificación de Strasberg-Bismuth representa el 68% del tipo A y 22% del tipo D; y en dos pacientes no se pudo identificar el sitio anatómico de la fuga. Predominaron las fístulas biliares de bajo grado en el 73%.

El manejo endoscópico con papilotomía se realizó en el 25%, la prótesis biliar plástica en 8,4% y la terapia endoscópica combinada en el 66%. El tiempo desde la colecistectomía hasta la CPRE en la mayoría de los pacientes fue superior a 3 días. Hubo resolución de la fístula en todos los pacientes con papilotomía, en 1 de los 2 pacientes con prótesis biliar plástica y en el 87,5% de los pacientes con terapia combinada (Tabla 3). Los pacientes que no resolvieron tenían fístulas de alto grado, uno con una lesión de Strasberg-Bismuth E2 manejado con hepatoyeyunostomía y los otros dos tipos D, en uno de ellos se hizo una nueva CPRE a la semana 6 con la colocación de una prótesis biliar metálica completamente recubierta y resolvió la fístula a las 3 semanas. Los pacientes que se manejaron tempranamente antes de las 72 horas tuvieron una resolución de la fístula del 100% en comparación con los tardíos, que fue del 82%, y el promedio de estancia hospitalaria fue menor con una mediana de 3 días frente a 4 días.

Tabla 3. Desenlaces del manejo endoscópico en fístulas biliares post colecistectomía

Desenlaces	Valor
Técnica endoscópica, n (%)	
- Papilotomía	6 (25%)
- Inserción de prótesis plástica	2 (8,4%)
- Combinada	16 (66,6%)
Tiempo para la realización de la CPRE, n (%)	
- < 1 día	5 (20,8%)
- 1-2 días	2 (8,3%)
- > 3 días	17 (70,8%)
Resolución de la fístula, n (%)	
- Papilotomía	6/6 (100%)
- Inserción de prótesis plástica	1/2 (50%)
- Combinada	14/16 (87,5%)
Tiempo de resolución de la fístula en días, n (%)	
- < 3 días	17 (80,9%)
- 4-7 días	4 (19%)

CPRE: colangiopancreatografía retrógrada endoscópica. Fuente: elaborada por los autores.

El tiempo de resolución en el 80% fue menor de 3 días; al diferenciar por tipo de terapia endoscópica, la papilotomía sola

y la combinada tuvieron un tiempo de resolución igual, con una mediana de 1,5 días (Tabla 3). En el manejo con prótesis biliar sola, el único paciente que mejoró lo hizo a los 5 días.

Como eventos adversos después de la CPRE, no hubo episodios de pancreatitis aguda, perforaciones, colangitis o muertes. Solo hubo un caso de hemorragia en un paciente del grupo de papilotomía sola, que resolvió con manejo endoscópico mediante la aplicación de adrenalina.

La estancia hospitalaria independiente de la terapia por CPRE tuvo una mediana de 4 días (RIC: 2,25-9,75); en otras palabras, el 25% tuvo una hospitalización posterior a la CPRE menor de 3 días, el 50% entre 3-7 días y el 25% mayor de 7 días; al evaluar por tipo de manejo endoscópico, la menor duración de hospitalización fue con la terapia combinada, con una mediana de 3,5 días (RIC: 2-9,75), seguido de papilotomía con un promedio de 4 días (2,75-8,5). Los dos casos de prótesis biliar plástica tuvieron una estancia hospitalaria de 6 y 89 días. Igualmente, los pacientes que se manejaron antes de las 72 horas tuvieron una mediana de estancia en 3 días, en comparación con 4 días en los pacientes que se manejaron después de las 72 horas.

DISCUSIÓN

En el presente estudio describimos la experiencia del manejo endoscópico de las fístulas biliares poscolecistectomía de una institución colombiana de referencia. Nuestros resultados muestran que el principal método de terapia endoscópica fue la papilotomía más prótesis biliar plástica, seguido de la papilotomía sola y la prótesis biliar sola, que fue poco utilizada, y se logró una resolución en el 100% de los pacientes con papilotomía frente al 87% en terapia combinada y al 50% en solo prótesis biliar plástica.

El compromiso entre hombres y mujeres fue similar, predominaron entre la sexta y séptima décadas de la vida, lo que es congruente con la edad de presentación de la colelitiasis^(24,25). La colecistectomía laparoscópica fue el método de elección para el manejo de la patología de la vesícula biliar en el 87%, la cual hace varias décadas ha mostrado una menor estancia hospitalaria y morbilidad⁽⁶⁾.

Las principales manifestaciones clínicas fueron el aumento de la producción biliar a través del dren abdominal y aumento del dolor abdominal, que a su vez se asociaron a manejo temprano (mediana de 3 días). Por el contrario, la sepsis abdominal con colecciones y peritonitis biliar fueron menos frecuentes (29% y 12%) y tardías, estos hallazgos son similares a otros estudios como el de Pandit y colaboradores, que encontraron sepsis de origen abdominal en el 35% de los pacientes⁽²⁶⁾, lo cual podría sugerir que un diagnóstico y manejo oportunos reducen las complicaciones. En nuestra serie de casos, el hallazgo de fístula biliar durante la cirugía fue del 33%, que es mayor a la de

otras publicaciones con reportes entre el 8% y el 22%^(26,27), lo cual en nuestro estudio permitió un manejo endoscópico más temprano. El uso de imágenes como ecografía y tomografía fueron útiles para el diagnóstico de colecciones abdominales, mientras que la colangiorresonancia se realizó solo en 3 pacientes y fue diagnóstica en 1 caso, lo cual contrasta con otros estudios en los que su uso fue mayor⁽²⁸⁾.

En nuestro estudio, la localización más frecuente de la fístula biliar fue en el conducto cístico (40%), cuya proporción fue menor con respecto a otros estudios: Rainio⁽²⁷⁾ reportó esta localización en el 64% y Haidar⁽²⁹⁾ en el 79%. Solo en el 8% de nuestros pacientes no se logró identificar el origen de la fístula. La presencia de fistulas de alto o bajo grado no están descritas en todos los estudios⁽¹⁴⁾, lo cual es una fortaleza en el nuestro, y encontramos que todos los pacientes que fallaron a la terapia endoscópica tenían fistulas de alto grado. El estudio de Sandha y colaboradores encontró que este tipo de fistulas tiene mejor resolución con la terapia combinada⁽¹⁶⁾.

Como se describió, tuvimos una resolución global de las fistulas biliares del 87,5%, con un tiempo mayor de 3 días desde la cirugía hasta la CPRE en la mayoría de los pacientes, esto se denominó *manejo expectante* en el estudio de Abbas y colaboradores⁽¹⁹⁾, que ha sido el estudio retrospectivo más grande hasta la fecha, con 1028 pacientes, en el que no se encontraron diferencias en eventos adversos; sin embargo, debemos analizarlo con cuidado ya que fueron variables de requerimiento de soporte invasivo hemodinámico, respiratorio o renal que no evaluamos en nuestro estudio, pero resaltamos que los 3 pacientes que fallaron tuvieron un promedio prolongado de 24 días desde la colecistectomía hasta la CPRE, lo cual deja la puerta abierta para realizar investigaciones con respecto al tiempo para la realización de la CPRE.

Cabe destacar que, en nuestro estudio, la papilotomía más inserción de prótesis plástica tuvo menores tasas de curación de fistula frente a la inserción de prótesis plástica sola, lo cual es diferente al estudio de Mavrogiannis⁽³⁰⁾, en el que no se encontraron diferencias en las tasas de curación, y se resalta que había una cantidad mayor de pacientes asignados a estos grupos. La estancia hospitalaria de todas nuestras CPRE fue menor a la reportada por Abbas⁽¹⁹⁾,

con una mediana de 11 días frente a 4 días, y similar a la de Rainio⁽²⁷⁾ y Chandra⁽³¹⁾. De igual forma, la estancia hospitalaria fue discretamente menor en los pacientes que se llevaron a CPRE antes de las 72 horas y en aquellos que recibieron terapia combinada o papilotomía (3,5 frente a 4 días). Los eventos adversos del estudio fueron bajos: solo el 4% presentó hemorragia posterior a la papilotomía y se manejó endoscópicamente, y no hubo mortalidad en nuestra serie de casos.

Nuestro estudio tiene limitaciones, si se considera que una serie de casos solo permite generar hipótesis con respecto a cuál puede ser la técnica de elección para el manejo de las fistulas biliares. Adicionalmente, nuestro tamaño de muestra es relativamente pequeño, y en especial la cantidad de pacientes manejados exclusivamente con inserción de prótesis plástica es mínima, lo que no permite evaluar de forma adecuada esta técnica de manejo. La baja prevalencia de las fistulas biliares impide la recolección de grandes series de casos; sin embargo, la presente es la serie más grande reportada en Colombia. Se requerirán estudios prospectivos, aleatorizados y multicéntricos para definir las técnicas con mejores tasas de resolución clínica y eventos adversos.

CONCLUSIONES

Este estudio retrospectivo encontró que el diagnóstico temprano de fistulas biliares se relaciona con un menor desarrollo de colecciones, peritonitis biliar y estancia hospitalaria. La CPRE desempeña un papel importante en el diagnóstico y manejo de las fistulas biliares poscolecistectomía, con buenos resultados en cuanto a la resolución con técnicas de esfinterotomía sola o combinada con prótesis biliar plástica y con bajo riesgo de eventos adversos. Aunque el diseño de nuestro estudio no permite la comparación directa entre técnicas, nuestros datos sugieren que el manejo exclusivamente con prótesis puede ser insuficiente. Se requerirán estudios clínicos aleatorizados y metaanálisis que comparen directamente las diferentes técnicas de manejo.

Conflictos de interés

Declaramos no tener conflictos de interés.

REFERENCIAS

1. Everhart JE, Ruhl CE. Burden of digestive diseases in the United States part III: liver, biliary tract, and pancreas. *Gastroenterology*. 2009;136(4):1134-1144. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.02.038>
2. Portincasa P, Di Ciaula A, de Bari O, Garruti G, Palmieri VO, Wang DQ. Management of gallstones and its related complications. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;10(1):93-112. <https://doi.org/10.1586/17474124.2016.1109445>
3. Peery AF, Crockett SD, Murphy CC, Lund JL, Dellon ES, Williams JL, et al. Burden and Cost of Gastrointestinal, Liver, and Pancreatic Diseases in the United States: Update

2018. *Gastroenterology*. 2019;156(1):254-272.e11. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.08.063>
4. Lamberts MP. Indications of cholecystectomy in gallstone disease. *Curr Opin Gastroenterol*. 2018;34(2):97-102. <https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000000419>
5. Littlefield A, Lenahan C. Cholelithiasis: Presentation and Management. *J Midwifery Womens Health*. 2019;64(3):289-297. <https://doi.org/10.1111/jmwh.12959>
6. Hugh TB, Chen FC, Hugh TJ, Li B. Laparoscopic cholecystectomy. A prospective study of outcome in 100 unselected patients. *Med J Aust*. 1992;156(5):318-20. <https://doi.org/10.5694/j.1326-5377.1992.tb139786.x>
7. Duca S, Bălă O, Al-Hajjar N, Lancu C, Puia IC, Munteanu D, et al. Laparoscopic cholecystectomy: incidents and complications. A retrospective analysis of 9542 consecutive laparoscopic operations. *HPB (Oxford)*. 2003;5(3):152-8. <https://doi.org/10.1080/13651820310015293>
8. Ashfaq A, Ahmadi K, Shah AA, Chapital AB, Harold KL, Johnson DJ. The difficult gall bladder: Outcomes following laparoscopic cholecystectomy and the need for open conversion. *Am J Surg*. 2016;212(6):1261-1264. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2016.09.024>
9. Nuzzo G, Giuliani F, Giovannini I, Ardito F, D'Acapito F, Vellone M, et al. Bile duct injury during laparoscopic cholecystectomy: results of an Italian national survey on 56 591 cholecystectomies. *Arch Surg*. 2005;140(10):986-92. <https://doi.org/10.1001/archsurg.140.10.986>
10. Kholdebarin R, Boetto J, Harnish JL, Urbach DR. Risk factors for bile duct injury during laparoscopic cholecystectomy: a case-control study. *Surg Innov*. 2008;15(2):114-9. <https://doi.org/10.1177/1553350608318144>
11. Kohn JF, Trenk A, Kuchta K, Lapin B, Denham W, Linn JG, et al. Characterization of common bile duct injury after laparoscopic cholecystectomy in a high-volume hospital system. *Surg Endosc*. 2018;32(3):1184-1191. <https://doi.org/10.1007/s00464-017-5790-8>
12. Darnis B, Mohkam K, Cauchy F, Cazauran JB, Bancel B, Rode A, et al. A systematic review of the anatomical findings of multiple gallbladders. *HPB (Oxford)*. 2018;20(11):985-991. <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2018.04.002>
13. Maddah G, Rajabi Mashhadi MT, Parvizi Mashhadi M, Nooghabi MJ, Hassanpour M, Abdollahi A. Iatrogenic injuries of the extrahepatic biliary system. *J Surg Res*. 2017;213:215-221. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2015.11.032>
14. Rio-Tinto R, Canena J. Endoscopic Treatment of Post-Cholecystectomy Biliary Leaks. *GE Port J Gastroenterol*. 2021;28(4):265-273. <https://doi.org/10.1159/000511527>
15. Copelan A, Bahoura L, Tardy F, Kirsch M, Sokhandon F, Kapoor B. Etiology, Diagnosis, and Management of Bilomas: A Current Update. *Tech Vasc Interv Radiol*. 2015;18(4):236-43. <https://doi.org/10.1053/j.tvir.2015.07.007>
16. Sandha GS, Bourke MJ, Haber GB, Kortan PP. Endoscopic therapy for bile leak based on a new classification: results in 207 patients. *Gastrointest Endosc*. 2004;60(4):567-74. [https://doi.org/10.1016/S0016-5107\(04\)01892-9](https://doi.org/10.1016/S0016-5107(04)01892-9)
17. Adler DG, Papachristou GI, Taylor LJ, McVay T, Birch M, Francis G, et al. Clinical outcomes in patients with bile leaks treated via ERCP with regard to the timing of ERCP: a large multicenter study. *Gastrointest Endosc*. 2017;85(4):766-772. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2016.08.018>
18. Hajjar NA, Tomuş C, Mocan L, Mocan T, Graur F, Iancu C, et al. Management of bile duct injuries following laparoscopic cholecystectomy: long-term outcome and risk factors influencing biliary reconstruction. *Chirurgia (Bucur)*. 2014;109(4):493-9.
19. Abbas A, Sethi S, Brady P, Taunk P. Endoscopic management of postcholecystectomy biliary leak: When and how? A nationwide study. *Gastrointest Endosc*. 2019;90(2):233-241.e1. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2019.03.1173>
20. Chathadi KV, Chandrasekhara V, Acosta RD, Decker GA, Early DS, Eloubeidi MA, et al. The role of ERCP in benign diseases of the biliary tract. *Gastrointest Endosc*. 2015;81(4):795-803. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2014.11.019>
21. Dumonceau JM, Tringali A, Blero D, Devière J, Laugier R, Heresbach D, et al. Biliary stenting: indications, choice of stents and results: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) clinical guideline. *Endoscopy*. 2012;44(3):277-98. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1291633>
22. Ahmad DS, Faulx A. Management of Postcholecystectomy Biliary Complications: A Narrative Review. *Am J Gastroenterol*. 2020;115(8):1191-1198. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000704>
23. Tarantino I, Baron TH, Ligresti D. Biliary surgery adverse events, including liver transplantation. En: Baron TH, Kozarek RA, Carr-Locke DL, (editores). *ERCP*. 3.ª edición. Filadelfia: Elsevier; 2019. p. 422-31. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-48109-0.00044-4>
24. Shabanzadeh DM. Incidence of gallstone disease and complications. *Curr Opin Gastroenterol*. 2018;34(2):81-89. <https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000000418>
25. Festi D, Reggiani ML, Attili AF, Loria P, Pazzi P, Scaoli E, et al. Natural history of gallstone disease: Expectant management or active treatment? Results from a population-based cohort study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010;25(4):719-24. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2009.06146.x>
26. Pandit N, Yadav TN, Awale L, Deo KB, Dhakal Y, Adhikary S. Current Scenario of Postcholecystectomy Bile Leak and Bile Duct Injury at a Tertiary Care Referral Centre of Nepal. *Minim Invasive Surg*. 2020;2020:4382307. <https://doi.org/10.1155/2020/4382307>
27. Rainio M, Lindström O, Udd M, Haapamäki C, Nordin A, Kylänpää L. Endoscopic Therapy of Biliary Injury After

- Cholecystectomy. *Dig Dis Sci*. 2018;63(2):474-480.
<https://doi.org/10.1007/s10620-017-4768-7>
28. Angileri SA, Rodà GM, Savoldi AP, Meglio LD, Signorelli G, Ierardi AM, et al. Imaging findings and available percutaneous techniques for the treatment of bile leaks after hepatobiliary surgery. *Ann Gastroenterol*. 2020;33(6):675-679.
<https://doi.org/10.20524/aog.2020.0532>
 29. Haidar H, Manasa E, Yassin K, Suissa A, Kluger Y, Khamaysi I. Endoscopic treatment of post-cholecystectomy bile leaks: a tertiary center experience. *Surg Endosc*. 2021;35(3):1088-1092.
<https://doi.org/10.1007/s00464-020-07472-0>
 30. Mavrogiannis C, Liatsos C, Papanikolaou IS, Karagiannis S, Galanis P, Romanos A. Biliary stenting alone versus biliary stenting plus sphincterotomy for the treatment of post-laparoscopic cholecystectomy biliary leaks: a prospective randomized study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2006;18(4):405-409.
<https://doi.org/10.1097/00042737-200604000-00014>
 31. Chandra S, Murali AR, Masadeh M, Silverman WB, Johlin FC. Comparison of Biliary Stent versus Biliary Sphincterotomy Alone in the Treatment of Bile Leak. *Dig Dis*. 2020;38(1):32-37.
<https://doi.org/10.1159/000499872>

LEX ARTIS, ONUS PROBANDI Y RESPONSABILIDAD MÉDICA*

Manuel Ángel de las Heras García

Doctor en Derecho

Profesor Ayudante del Departamento de Derecho Civil de la Universidad de Alicante

A mis abuelos, in memoriam

SUMARIO

- I. INTRODUCCIÓN.
- II. DELIMITACIÓN DE LA *LEX ARTIS* MÉDICA.
 - II.1. Aproximación a la *lex artis* y a su concreción casuística (o *lex artis ad hoc*).
 - II.2. Cometidos que desarrolla la *lex artis*.
 - II.3. Los deberes profesionales, ¿están incorporados en la *lex artis*?
- III. SOBRE LA PRUEBA Y LA CARGA DE LA PRUEBA (U *ONUS PROBANDI*).
 - III.1. Carga de la prueba en el proceso penal y responsabilidad médica.
 - III.2. El *onus probandi* en el proceso civil: doctrina general.
 - III.3. Carga de la prueba y responsabilidad civil del médico.
- IV. BIBLIOGRAFÍA.

I. INTRODUCCIÓN

A nadie escapa el reiterado alegato acerca del progresivo aumento percibido en los distintos órdenes jurisdiccionales en cuanto a formulación de acciones y resoluciones condenatorias por responsabilidad médica se refiere, pero es de señalar que tal fenómeno no es novedoso respecto de aquellos países que cuentan con servicios sanitarios desarrollados, emergiendo durante el pasado siglo un descomedido incremento de la litigiosidad en la par-

* «Premio San Raimundo de Peñafort» en su vigésima edición instituido por el Iltre. Colegio de Abogados de Murcia.

cela médico-sanitaria¹ y, a la par, el recurso, por parte de los galenos, al reproable ejercicio de la conocida como *medicina defensiva*², corolario de la «actitud trepidante de los médicos ante el universo jurídico»³.

Igualmente suele ser habitual referir numerosos y heterogéneos factores que han provocado este cambio de actitud, entre otros, la consolidación y positivación de los derechos de

1 A título de muestra en Francia, finalizando el siglo XVIII y empezando el siguiente, ya se advertía cierto desasosiego doctrinal y jurisprudencial derivado de demandas dirigidas frente a los facultativos, preocupación no trasladada a los cuerpos civiles que, influidos por el *Code* Napoleón, omitieron regular las profesiones liberales, apuntando PENNEAU, J., *La responsabilité médicale*, págs. 4 a 7, «Si dans le premier tiers du XXe siècle les procès en responsabilité médicale restent relativement rares, ils sortent, cependant, du domaine de l'exceptionnel... A partir du second tiers du siècle, le contentieux de la responsabilité médicale se gonfle considérablement... Corrélativement à cet accroissement du contentieux de la responsabilité médicale, on peut noter déjà une très perceptible tendance des tribunaux à abandonner leur traditionnelle prudence dans l'affirmation de la faute», el propio autor en *Encyclopédie Juridique Dalloz*, voz *médecine*, pág. 34 —refiriendo un estudio de *le Sou médical*, que data de 1991, sobre 4189 dossiers—. Ello también es predicable de nuestro CC el cual, como en la mayoría de los ordenamientos continentales, no contiene precepto alguno sobre la naturaleza jurídica de la profesión médica o responsabilidad de sus ejercientes, entre otros, ATAZ LÓPEZ, J., *Los médicos y la responsabilidad civil*, pág. 19; FERNÁNDEZ HIERRO, J. M., *Sistema de responsabilidad médica*, pág. 21; LLAMAS POMBO, E., *La responsabilidad civil del médico*, pág. 13, o CARBONE, V., *Sviluppi ed orientamenti della responsabilità professionale medica nei confronti dell'embrione*, pág. 1173, tras reconocer que la responsabilidad del profesional en general, y del médico en particular, en el último decenio va incrementando con progresión geométrica, subraya lejano también el escenario normativo del *Codice civile* de 1942 «in cui il professionista godeva di un'ampia zona di irresponsabilità» justificado por el perfil creativo del prestador de una obra intelectual, alejado del ejercicio profesional de una actividad económica, organizada y empresarial —lo que avalaba el art. 2238 *Codice civile* al dejar al prestador de una obra intelectual al margen del sistema económico y productivo (arts. 2082 y ss.) reenviándolo al régimen del *prestatore di lavoro subordinato* (arts. 2094 y ss.)—, destacando que «Lo sviluppo della società moderna, le mutate esigenze di tutela del soggetto più debole, le nuove situazioni emergenti che legittimano il controllo sull'operato del professionista hanno comportato l'insostenibilità di posizioni privilegiate non più tollerabili anche per la diffusa estensione del ceto professionale». Ya en 1968 ARASA, F., *Los trasplantes cardiacos ante la ética médica*, pág. 616, calificaba para España de «paradójica la frecuencia creciente con que es demandado judicialmente actualmente el médico —lo cual casi nunca había sucedido—, y la actuación a veces un tanto impune de ciertos cirujanos... Ciertamente que la responsabilidad moral del médico va cambiando, a medida que le proporciona la ciencia nuevas armas cada vez más eficaces para alargar la vida, pero a la vez más peligrosas. Tanto es ello así que empieza a sentirse un verdadero temor por parte del médico»; apuntando MOYA HURTADO DE MENDOZA, F., *Evolución jurisprudencial reciente de los atentados a la vida y a la integridad en el marco del tratamiento médico-quirúrgico*, págs. 151 y 152, que es «la propia evolución científica de la medicina la que ha propiciado entrar a valorar la actuación del médico»; en similar línea GALÁN CORTÉS, J. C., *Responsabilidad civil médica*, págs. 136 y 137, «los médicos y cuantos colaboran en el ámbito sanitario devienen víctimas de la responsabilidad de su propio éxito».

2 Esto es, aquella que basa, en general y anticipadamente, su *praxis*, sus actos y manifestaciones en necesidades del facultativo o del organigrama sanitario en lugar de las del enfermo, necesidades que, de un lado, resultan ajenas o extrañas a las del paciente y, de otro, responden al temor del facultativo a verse involucrado en posibles reclamaciones judiciales y sus repercusiones. Para BARCIA, D., *Aspectos éticos de la relación médico-enfermo*, págs. 103 y 104, uno de los aspectos negativos de la actual *ética de autonomía* y del *consentimiento informado* ha sido la «aparición de una conducta “defensiva” por parte del médico ante la posibilidad y la realidad de denuncias por parte de los pacientes», vid. también LÓPEZ BARJA DE QUIROGA, J., *El consentimiento informado*, pág. 275.

3 BROGGI I TRIAS, M. A., en el debate a la 2ª sesión contenida en *Información y documentación clínica*, vol. I, pág. 262, reconoce abiertamente: «tengo miedo a las normas».

los pacientes⁴, la *desmitificación* de la figura del galeno⁵, la mudanza ético-moral del colectivo médico⁶, los ingentes avances técnicos-científicos acaecidos en la esfera médico-sanitaria o la misma complejidad que entrañan la aplicación de algunos remedios terapéuticos y sus consecuencias⁷, todo lo cual, unido al advenimiento de la sociedad de masas que caracteriza a la actual (concebida como muchedumbre «amorfa de población» y distinguida por «la tutela del Estado, los seguros sociales obligatorios⁸ y, a través de ellos, por la liberación del riesgo y de la responsabilidad»), viene dando lugar a un Derecho social distinguido del tradicional por su idealismo y legalismo, constituyendo un «Derecho legislado, emanado de los poderes públicos» que atiende a la defensa y dirección de la masa, planteando ello no pocos inconvenientes⁹ entre los que cabe resaltar el relativo a que los textos jurídico-positivos se transforman en «fuente omnipotente y casi única de todo el Derecho y ha proliferado en forma tan pluriforme como absorbente». Sin embargo, lo peor no es eso —se aduce— sino

4 Denominados ahora clientes, usuarios o, incluso, *consumidores* de salud, afirmándose que las reclamaciones sólo son la *punta del iceberg*, subrayando FORNES, *ob. cit.*, pág. 30, que la sociedad actual es una sociedad informada «con conciencia de usuario que sabe exigir calidad y eficacia», apuntando como inconveniente que en la misma «pueden proliferar los elementos nocivos que, en abuso de sus derechos, encuentran en la vía de la reclamación una forma de obtener un dinero fácil... De hecho, es demostrable que la mayor parte de las reclamaciones tiene motivos económicos».

5 SOTO NIETO, F., *El seguro obligatorio de responsabilidad profesional sanitaria*, pág. 1.

6 Esto es, el paso de la tradicional *ética de beneficencia* (contenida, *in substantia*, en el celeberrimo *Juramento del anciano de Cos*) a la actual denominada *ética de autonomía* (fruto de la *self-determination* anglosajona) concebida como aquella «que a diferencia de la de beneficencia considera que los valores y las creencias del paciente son la consideración moral básica que determina las responsabilidades morales del médico en la asistencia a los pacientes. Si los valores del paciente se enfrentan directamente con los de la medicina, la responsabilidad fundamental de los médicos estriba en respetar y facilitar la autodeterminación del paciente en la toma de decisiones sobre su destino médico», BARCIA, pág. 100.

7 IAMICELI, P., *La r. c. del medico*, pág. 311, apunta que «Lo svolgimento dell'attività medica si colloca oggi in un contesto complesso e articolato. Il rapporto medico-paziente ha subito nel tempo notevoli mutamenti: la tendenza a esercitare l'attività medica entro strutture organizzate, in cui la figura del professionista di fiducia finisce per lasciare il posto a quella dell'anónimo prestatore di servizi; la rilevanza attribuita dal progresso scientifico al profilo tecnico dell'attività svolta; la crescente specializzazione nei diversi settori della medicina e la tendenza all'esercizio di una attività d'équipe»; también PRINCIGALLI, A., *La responsabilità del medico*, pág. 6; MOYA HURTADO, *ibidem*, o GALÁN CORTÉS, *ibidem*, apuntando también estos últimos la difusión de los errores médicos en los distintos medios de comunicación social.

8 Al respecto, para el ámbito que nos ocupa, valga citar, p. ej., el art. 36 («Aseguramiento de responsabilidades») del RD 29/2000, de 14-01, sobre Nuevas Formas de Gestión del INSALUD o art. 46 («Cobertura de responsabilidad») de la Ley 44/2003, de 21-11, de Ordenación de las Profesiones Sanitarias (en adelante, LOPS), que han venido a instaurar el seguro obligatorio para los prestadores de servicios sanitarios, debiendo atenderse a las negativas consecuencias que ello está acarreado en los EE.UU. (así, SOTO NIETO, pág. 2, siguiendo a FELISA PARDO, considera que «el sistema de la responsabilidad civil médico en EE.UU. está roto; que según la American Medical Association el incremento salvaje de las primas de responsabilidad civil en EE.UU. está forzando a los médicos a limitar los servicios, jubilarse antes o trasladarse a Estados donde se han llevado a cabo reformas legales, cuyas consecuencias son primas más estables»).

9 Díez-PICAZO, L., *Derecho y masificación social. Tecnología y Derecho Privado (Dos esbozos)*, págs 30 a 32, siguiendo a VALLET, enumerando hasta ocho problemas concretos del Derecho de la sociedad de masas entre los cuales figuran: «2º. La redistribución de los recursos por medio de los impuestos... 5º. La seguridad social como protección de la masa y como función redistributiva de rentas... 7º. La gran ciudad como problema, y 8º. El problema de la masificación de la cultura, con dos importantes proyecciones: los medios de percepción, información y comunicación y la organización de la enseñanza», contraponiéndolo al Derecho tradicional que aparecía caracterizado «por su sentido realista, destacado especialmente en lo que debe llamarse el «equilibrio sensorial para la percepción del derecho» y en la «armonía de las fuentes»».

que, encima, más juristas de los deseados parecen no saberse mover sin la falsilla de un cuerpo legal de modo que, ante cualquier hesitación interesan una reforma normativa, para manejar las leyes demandan reglamentos y, al poco después, aclaraciones y circulares. Da la impresión de que se ha extraviado el razonamiento jurídico, únicamente se persigue aplicar automáticamente preceptos legales prolijamente positivizados¹⁰ obviándose que la ley sólo constituye un simple instrumento del Derecho, pero no el epicentro del ordenamiento jurídico, y que el propio inconveniente equivaldría, en Medicina, a que los galenos tomaran «los medicamentos, con sus etiquetas, como base de todos sus diagnósticos, razonamientos y problemas. El centro, la base de toda la labor del médico es, evidentemente, el enfermo. Se trata de sanarle. Las medicinas son instrumentales. El centro, también, de todo razonamiento jurídico es la vida¹¹, la relación humana, a la que trata de referirse para hacer justicia. Las normas tienen un valor instrumental: han de aplicarse sólo en cuanto resulten adecuadas. No por el afán de imponer su texto literal, sea o no adecuado a las circunstancias reales de la situación jurídica de que se trate»¹²; opinando oportuno este concreto e inicial reproche si nos detenemos a *echar un vistazo* a la hiperinflación legislativa que venimos padeciendo, especialmente a la experimentada en el ámbito sanitario¹³.

10 VALLET DE GOYTISOLO, J., *Panorama del Derecho Civil*, págs. 35 a 37, recuerda que en Roma «la producción estatal del Derecho se mantuvo en segundo plano... Savigny dedujo del Derecho Romano clásico su tesis de que la ley sólo debe intervenir: cuando fines políticos superiores exijan la reforma del Derecho existente: cuando resulten dudosas determinadas de sus reglas, o cuando se trate de normas... de tal modo positivas que sólo puedan establecerse por declaración estatal. En Derecho intermedio se legisló muy poco... Pero, el Estado moderno ha pretendido monopolizar el Derecho, a través de la ley... Con la teoría del Derecho puro de Kelsen, todo se resume para el jurista en conocer la voluntad del Estado, que cuanto quiere lo transforma en Derecho... La generación anterior a la nuestra creía que la ley y los conceptos proporcionaban seguridad jurídica. Hoy, el incesante cambio de leyes y la disparidad de criterios conceptuales, hacen pensar en que las costumbres la habrían garantizado mucho mejor durante siglos en los países del *civil law* y que la jurisprudencia sigue haciéndolo en los del *common law*».

11 Por todos mi maestro, el Dr. ROCA GUILLAMÓN, J., *La protección de los mayores en el Derecho Civil*, págs. 13 y 14, al recordar que, biológicamente, «el primer bien que toda persona posee es su propia vida. De ahí el primordial interés en conservarla..., salvo en supuestos patológicos, se aspira no ya a conservar, sino a hacerlo en las mejores condiciones posibles»; lo que corroboran, p. ej., los ordinales 1 y 3 del art. 2 de la reciente Directiva 2005/28/CE de la Comisión, de 08-04-2005, por la que se establecen los principios y las directrices detalladas de las buenas prácticas clínicas respecto a los medicamentos en investigación de uso humano, así como los requisitos para autorizar la fabricación o importación de dichos productos.

12 VALLET, pág. 45.

13 Sin ánimo exhaustivo, además de las citadas, entre las normas más recientes y dispares, RD 1976/1999, de 23-12, por el que se establecen los criterios de calidad en radiodiagnóstico; RD 1662/2000, de 29-09, sobre productos sanitarios para diagnóstico «in vitro»; Ley 41/2002, de 14-11, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica (LBAP-DOID, en lo sucesivo); Ley 16/2003, de 28-05, de cohesión y calidad del Sistema Nacional de Salud (SNS); RD 1277/2003, de 10-10, por el que se establecen las bases generales sobre autorización de centros, servicios y establecimientos sanitarios; Ley 45/2003, de 21-11, por la que se modifica la Ley 35/1988, sobre Técnicas de Reproducción Asistida; Ley 55/2003, de 16-12, del Estatuto Marco del personal estatutario de los servicios de salud (LEMPE); RD 178/2004, de 30-01, por el que se aprueba el Reglamento general para el desarrollo y ejecución de la Ley 9/2003, de 25-04, por la que se establece el régimen jurídico de la utilización confinada, liberación voluntaria y comercialización de organismos modificados genéticamente; RD 183/2004, de 30-01, por el que se regula la tarjeta sanitaria individual; RD 223/2004, de 06-02, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos; RD 1555/2004, de 25-06, que desarrolla la estructura orgánica básica del Ministerio de Sanidad y Consumo; RD 1720/2004, de 23-07, por el que se establecen las tipologías fisiopatológicas que permiten la superación de los límites generales establecidos para la fecundación de ovocitos en procesos de reproducción asistida, etc.; todo ello sin contar la numerosísima legislación autonómica (Decreto vasco 45/1998, de 17-03, por el que se establece el contenido y se regula la valoración, conservación y expurgo de

Como asimismo se conoce el enjuiciamiento y ulterior decisión de las reclamaciones por daños ocasionados con motivo de la asistencia médico-sanitaria dispensada en centros públicos ha constituido en España, durante la centuria pasada y entrada la presente, materia *sospechosamente* codiciada por los distintos órdenes jurisdiccionales (civil, contencioso y social, admitida la preferencia del penal, *ex art.* 44 LOPJ) disputándose la misma en incontables conflictos de competencia (en particular, positivos) que han atravesado desiguales etapas, aunque las últimas reformas legales se han decantado por *amarrar* la controversia suscitada en puerto contencioso¹⁴. Con todo, siendo plurales los dilemas que plantea la materia que abordamos, en el presente análisis trataremos de acercarnos, de una parte, al deber primordial del facultativo (que a nuestro criterio no es otro que la observancia estricta de su *lex artis* en el sentido que se sostiene) así como, de otra, al *onus probandi* una vez deducida reclamación judicial por los servicios médicos prestados.

II. DELIMITACIÓN DE LA *LEX ARTIS* MÉDICA

Bajo la amplia fórmula *lex artis*¹⁵ (*leges artium*, *legis artis* o reglas del arte, entre otra terminología) se engloba el contenido de la libre y diligente actuación profesional, esto es, abriga aquella serie de actitudes y conocimientos aplicables a su ejercicio¹⁶ cuya obtención y práctica conlleva que el *profesional* sea socialmente reconocido como tal¹⁷. A pesar de que

los documentos del Registro de Actividades Clínicas de los Servicios de Urgencias de los Hospitales y de las Historias Clínicas Hospitalaria; Ley 2/1998, de 15-06, de Salud de Andalucía; Ley 21/2000, de Cataluña, sobre los derechos de información relativos a la salud, la autonomía del paciente y la documentación clínica; Ley gallega 3/2001, de 28-05, reguladora del consentimiento informado y de la historia clínica de los pacientes —reformada por Ley 3/2005, de 07-03—, Ley Foral navarra 11/2002, de 06-05, sobre los derechos del paciente a las voluntades anticipadas, a la información y a la documentación clínica; Ley 1/2003, de 28-01, de derechos e información al paciente de la Comunidad Valenciana; Ley 5/2003 de 04-04, de salud de las Islas Baleares; Ley 7/2003, de 09-12, de ordenación sanitaria de Galicia; etc.).

14 Lo cual ya se podía vaticinar, sobre todo, a virtud del art. 2.e) de la LJCA de 1998, nueva redacción dada al art. 9.4 LOPJ por LO 6/1998 y Disposición adicional 12ª de la LRJAP-PAC con dicción proporcionada por el art. 2º de la Ley 4/1999; más modernamente la nueva reforma del art. 9.4 LOPJ por LO 19/2003, de 23-12, norma esta última que igualmente modifica el art. 2.e) LJCA mediante su Disposición adicional 14ª. Pervivirá, no obstante, la competencia del orden civil si el perjudicado por daño imputable a la administración sanitaria opta por ejercitar únicamente la acción directa (art. 76 de la Ley 50/1980, de Contrato de Seguro) frente a la aseguradora de esta última (evidenciándose todavía *fisuras* en la tan anhelada instauración, por parte del legislador, de la unidad jurisdiccional a favor del orden contencioso); sobre la materia DE LAS HERAS GARCÍA, M., *Procedimiento en reclamación por responsabilidad médica contra hospitales públicos*, trabajo publicado en tres partes en la Sección “Manual de...”, <http://www.njbosch.com>.

15 Empleada inicialmente en la jurisprudencia penal, trasladada con posterioridad al ámbito civil, FERNÁNDEZ HIERRO, pág. 201.

16 OROZCO PARDO, G., *La aplicación del concepto de «lex artis» al campo de la actividad del profesional. El caso de la profesión médica*, pág. 513. Así, el vigente Código de Ética y Deontología (CED) de la Organización Médica Colegial (OMC), de 10-09-1999, señala en su art. 21.1 que el ejercicio de la Medicina constituye “*un servicio basado en el conocimiento científico, en la destreza técnica y en actitudes éticas...*”. También se ha llegado a identificar la *lex artis* con el conjunto de reglas técnicas y procedimientos generales aplicables a casos típicos o semejantes, siendo distinta en atención al sector jurídico-social al que venga referida (p. ej., en el tráfico y circulación de vehículos a motor) y, en concreto, a la profesión que consideremos (Arquitectura, Abogacía, Medicina, etc.).

17 Así, PENNEAU, *La responsabilité médicale*, págs. 92 y 93, cuando se refiere a que «*L’élaboration des usages, leur maintien ou leur remplacement sont de la compétence exclusive du professionnel: c’est un problème technique. Ces usages, lorsqu’ils sont certains définissent exactement les devoirs qui incombent à chaque médecin*» añadiendo acto seguido «*Le contrôle de l’existence et de la réalité des usages est, en revanche, un problème juridi-*

esta propia voz —*profesional*— constituye un noción *metajurídica*, con varias significaciones, arrancando del sentido gramatical de *profesión* y en su acepción eminentemente sociológica¹⁸ equivale a ostentar determinados conocimientos en una concreta materia que llevan aparejados una cualificación profesional (plasmada, a su vez, en una certificación o título)¹⁹, constituyendo lo más característico de las *profesiones liberales* —como es la médica— la autonomía o independencia en su ejercicio con sometimiento, como criterio rector, a esta denominada *lex artis* con carácter prácticamente exclusivo²⁰. Diversos han sido los conatos en orden a definir esta *lex* (identificada, por lo general, con aquella regla de la técnica de actuación de la profesión que se trate) la cual viene referida, en último término, a aquella esfera de autonomía profesional cuya regulación exclusivamente incumbe a sus miembros (reputados *artífices* o profesionales) que, a la postre, son los encargados de encarnar un modelo de conducta representado por las reglas o técnicas específicas de un concreto arte u oficio²¹ incumbiendo, por ende, el establecimiento de tal *lex* en Medicina a la propia profesión médica²². Cabe mantener que las *leges artium* de cada profesión son aquéllas que gobier-

que où le juge est seul compétent». En esta línea el apartado 71 del *Codi de Deontologia, Normes d'Ética Mèdica* (texto deontológico catalán, en vigor desde el 01-01-1998, aprobado por la Asamblea General de Médicos de Cataluña el 16-06-1997, sobre el cual ya se debate su reforma existiendo, incluso, un documento de Revisión y Propuesta de modificación, de fecha 21-07-2004) dispone claramente que el galeno “no prestará los servicios profesionales en ninguna empresa o institución que no le permita respetar sus deberes éticos y deontológicos”.

18 Como se expresa en el apartado II del preámbulo de la LOPS, la *profesión* «es un concepto elusivo que ha sido desarrollado desde la sociología en función de una serie de atributos como formación superior, autonomía y capacidad auto-organizativa, código deontológico y espíritu de servicio, que se dan en mayor o menor medida en los diferentes grupos ocupacionales que se reconocen como profesiones»; lo que ya advirtiera casi dos décadas antes ATAZ., pág. 52.

19 Al respecto, p. ej., la LO 5/2002, de 19-06, de las Cualificaciones y de la Formación Profesional, establece en su art. 8 que los certificados de profesionalidad —con carácter oficial y validez en todo el territorio nacional— acreditan las correspondientes cualificaciones profesionales a quienes los hayan obtenido; habiéndose dictado ulteriormente el RD 1506/2003, de 28-11, por el que se establecen las directrices de tales certificados de profesionalidad, recogiendo en su Anexo la experiencia laboral mínima requerida para la presentación a las pruebas de obtención de dichos certificados, con referencia a los sectores profesionales afectados (agrario, pesca y acuicultura, edificación y obras públicas, artesanía, automoción, industria alimentaria, gráfica, de la madera y del corcho, química, etc.).

20 Véase DELGADO GONZÁLEZ, A. F., *Las sociedades profesionales. El ejercicio en común de las profesiones en España. Sus aspectos administrativos, civiles y tributarios*, págs. 2 a 5, llegando a definir, sociológica y generalmente, al *profesional* como aquél que «ejerce una actividad de carácter básicamente intelectual, con independencia, sino desde un punto de vista económico, si desde el de la actividad en sí misma considerada, y que se sirve de ella como medio de vida», atendiendo como valores a incluir en tal concepción la «autonomía en el ejercicio de la profesión, carácter personal y exclusivo de la relación profesional, control deontológico, reconocimiento social, carácter vocacional con rechazo de la visión mercantil de la actividad y responsabilidad personal y plena».

21 BADOSA COLL, F., *La diligencia y la culpa del deudor en la obligación civil*, págs. 121 y 122, nota núm. 41, poniendo de relieve tal autor que la «vinculación de la pericia a la noción de artífice, experto o profesional en un arte (“*quippe ut artifex conduxit*”) tiene su raíz en el Dig. 19, II, 9,5». Asimismo, en el Dig. 50, XVII, 132, y en la Inst. 4, III, § 7, se establece el principio *imperitia culpa annumeretur*, aplicando la Glossa (Gl. *imperitia* a Dig., 50, XVII, 132) tal postulado a todo artífice, incluido al juzgador y al médico.

22 Lo que ya recogiera la *Declaración sobre Autonomía y Autorregulación Profesional* de la Asociación Médica Mundial (organización internacional surgida el 18-09-1947, contando en la actualidad con médicos pertenecientes a casi 70 naciones), texto adoptado en la 39ª Asamblea que tuvo lugar en Madrid (octubre de 1987), cuyo apartado 3º establece: “...Paralelamente, la profesión médica asume la responsabilidad permanente de autorregularse. Y, aunque existan otros reglamentos que se imponen a los médicos, la profesión médica debe tomar a su cargo la tarea de regular la conducta y actividades profesionales de sus miembros”. En este sentido dice GRACIA

nan la actuación de los profesionales que consideremos, toda vez que el genérico modelo de conducta del *buen padre de familia* se caracteriza, precisamente, por la negación de todo conocimiento técnico, su naturaleza no profesional o especializada²³, afirmándose que la negligencia del médico reside en «no actuar con la misma diligencia con que los hombres que tienen la misma profesión, comúnmente actúan»²⁴, es decir, en inobservar en su ámbito la diligencia debida.

II.1. Aproximación a la *lex artis* y a su concreción casuística (o *lex artis ad hoc*)

Latu sensu, la *lex artis* posee una doble significación que sintetizamos como sigue:

Primera. — Como fuente de la cual manan reglas y criterios que rigen la actividad del profesional (normas de conducta), si bien es de subrayar que esta *lex* no se amolda al tradicional esquema de la norma jurídica puesto que buena parte de ella, a excepción de algunos textos de diversa denominación (códigos, recomendaciones u otros cuerpos de carácter deontológico), no se plasma por escrito²⁵ y, aún en el caso de que así fuere, la mayoría de las veces no se trata de un texto legal, con lo cual no cabe presumir su publicidad para los extraños a la profesión y, por ello, no parece que quepa acudir al dictado del art. 6.1 CC. Sin embargo, ello no es así²⁶ desde el momento en que pueden catalogarse, p. ej., los mandatos y abstenciones

GUILLÉN, D., *Jurisprudencia y Lex Artis*, pág. 57, «La *lex artis* no puede establecerla más que la propia Medicina», conclusión anticipada por el propio autor en *Ética y responsabilidad profesional*, pág. 57, al subrayar que es «necesario recordar que sólo la medicina es competente en definir lo que es buena o mala práctica. Esto explica por qué los jueces han de acudir en múltiples ocasiones a los propios médicos para poder decidir si una actuación ha sido negligente o no. Al final, siempre es la medicina la que ha de decidir sobre sus propias conductas»; extremo con anterioridad señalado por ROCA JUAN, J., al prologar la obra de ATAZ, pág. 13. Lógicamente tal autorregulación no podrá amparar (aspecto que parece *descuidar* en alguna ocasión el colectivo médico) actuaciones contrarias al ordenamiento jurídico, hasta tal punto que los claros mandatos contenidos en los arts. 9.1 y 103.1 CE han tenido que ser reiterados, innecesariamente, en los arts. 4.7 LOPS y 4.a) LEMPE, respectivamente.

23 BADOSA, *La diligencia...*, pág. 50, señalando, pág. 79, que en la expresión *buen padre de familia* se diferencian dos ingredientes; de un lado, *padre de familia* designa el tipo o clase de modelo de conducta; mientras que, de otro, el adjetivo *bueno* se refiere a una de las posibles graduaciones o intensidades de aplicación de tal tipo, *el grado o intensidad media*.

24 ATAZ, pág. 20 y nota núm. 6, cuando se refiere a las obras de los comentaristas del Derecho común que contienen ciertas alusiones a la responsabilidad médica.

25 Lo que lejos de constituir un inconveniente, supone una ventaja dada la rapidez con que evoluciona la ética, ciencia, arte y técnica médicas; en este sentido, OROZCO, pág. 521.

26 A título de muestra, el último inciso del art. 1 del *nuovo Codice di Deontologia Professionale*, de 03-10-1998 (aprobado por la Comisión Central de la *Federazione Nazionale degli Ordini dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri*), dispone «...Il medico è tenuto alla conoscenza delle norme del presente Codice, la cui ignoranza non lo esime dalla responsabilità disciplinare», o el mismo precepto del CED nacional («La Deontología médica es el conjunto de principios y reglas éticas que han de inspirar y guiar la conducta profesional del médico»), pronunciándose el art. 2 de este propio cuerpo como sigue: «1. Los deberes que impone este Código, en tanto que sancionados por una Entidad de Derecho Público obligan a todos los médicos en el ejercicio de su profesión, cualquiera que sea la modalidad en que la practiquen. 2. El incumplimiento de alguna de las normas de este Código supone incurrir en falta disciplinaria tipificada en los Estatutos Generales de la Organización Médica Colegial, cuya corrección se hará a través del procedimiento normativo en ellos establecido», asumiendo la OMC como fin primordial «...la promoción y desarrollo de la Deontología profesional. Dedicará atención preferente a difundir los preceptos de este Código y se obliga a velar por su cumplimiento» (art. 3). En otros países, como Francia, los textos deontológicos aparecen positivados normativamente (así, Decreto núm. 95-1000, de 06-09-1995, por el que se aprobó el *Code de Déontologie médicale*; Decreto núm. 94-500, de 15-06-1994, que reforma el *Code de Déontologie*

ético-deontológicas de costumbre (art. 1.1 CC) y, en suma, invocarlos como tal²⁷. En contra de tal postura algunos mantienen que no parece que venga a coincidir la *lex artis* con los usos²⁸ lo cual, a nuestro criterio, tampoco resulta del todo acertado puesto que si la *lex* no se limita sólo a tales usos profesionales es claro que los comprende (art. 1.3 CC)²⁹; debiéndose atender a que uno de los caracteres principales de la Medicina (en su vertiente de ciencia experimental) no es otro que el de su constante desarrollo careciéndose, por lo general, de criterios médicos definitivos o inalterables lo cual acarrea su continua adaptación a los progre-

des Chirurgiens-dentistes o Decreto núm. 91-779, de 08-08-1991, por el cual se aprobó el *Code de Déontologie des Sages-femmes*). Como indica HERRANZ RODRÍGUEZ, G., con motivo de su comparecencia ante la Comisión Especial de Estudio sobre la Eutanasia, Diario de Sesiones del Senado, VI Legislatura, Comisiones, núm. 307, de 16-06-1998, pág. 28, el código deontológico «no es un instrumento de corporativismo autoprotectivo, es un compromiso público de comportamiento, y lo que está dicho ahí es exigible. En Francia el Código es un Decreto Presidencial... Tiene una fuerza legal que aquí no tiene. Aquí nunca se ha querido dar al Código una fuerza legal», inconveniente que, reputa, posee también determinadas ventajas. Valga citar, p. ej., los arts. 1.4, 3.2 o 32.1 del RD 1018/1980, de 19-05 (por el cual se aprobaron los todavía vigentes Estatutos Generales de la OMC), puestos en conexión con el art. 2.3.a) del Estatuto del Consejo General (contenido en la propia norma) según el cual le corresponde a este último el establecimiento de «*las normas deontológicas ordenadoras del ejercicio de la profesión médica, las cuales tendrán carácter obligatorio, y aplicar e interpretar dichas normas, velando por su observancia y uniforme ejecución...*». En definitiva, puede mantenerse que una de las principales manifestaciones de la potestad normativa e, indudablemente, la más destacada de la OMC viene constituida por la elaboración y positivación ulterior de la normativa deontológica la cual, adoptando usualmente forma de Código, contiene los principios y reglas de actuación a observar, de modo preceptivo, por los facultativos colegiados en el ejercicio de su profesión. Como expresa, entre otras muchas, la STS de 27-12-1993, Sala 3ª, Sección 6ª, PECES MORATE, FD 4º, nuestro TC tiene declarado (por todas S. de 21-12-1989) que los cuerpos deontológicos «no constituyen simples tratados de deberes morales sin consecuencia en el orden disciplinario, pues, al contrario, tales normas determinan obligaciones de necesario cumplimiento por los colegiados y responden a las potestades públicas» delegadas por ley en los Colegios Profesionales, de modo que «las transgresiones de las normas de deontología profesional constituyen, desde tiempo inmemorial y de manera regular, el presupuesto del ejercicio de las facultades disciplinarias más características de los Colegios Profesionales», no vulnerándose, por ende, el art. 25.1 CE.

27 ATAZ, pág. 202, nota núm. 276; FERNÁNDEZ HIERRO, págs. 132 y 133, o LLAMAS, *La...*, págs. 48 y 49; pudiéndose recordar las Leyes 4, 5 y 6, Tít. 2, Part. 1, cuando identificaban la costumbre con la «práctica muy usada y recibida que ha adquirido fuerza de ley. Para que la costumbre sea legítima y no corruptela, se requiere: que se haya introducido con el consentimiento tácito del legislador; que sea conforme a la utilidad general...», surtiendo tal costumbre «legítima» los efectos de la ley, ESCRICHE, J., *Elementos de Derecho Patrio*, págs. 13 y 14..

28 Esbozándose, entre otros, aquel argumento que proporciona PENNEAU al señalar que en el proceso de formación de los usos y de las reglas del arte existe una diáfana divergencia; «los usos nacen de la práctica, por lo que poseen un origen convencional basado en la autonomía de la voluntad, que es extraño por naturaleza a la formación de las reglas del arte y a su esencia», seguido por OROZCO, pág. 521, nota núm. 17, concibiendo PENNEAU, *La responsabilité du médecin*, págs. 22, la *règle de l'art* como «una pratique actuelle, performante et accessible à la connaissance», mientras que los *usages médicaux* los identifica con «pratiques suivies, avalisées, par les professionnels d'une compétence et d'une conscience indiscutables... et se distinguant des pratiques d'opinion n'ayant pas dépassé le stade de l'expérimentation ou de la libre discussion académique», también MEMETEAU, G., *Le droit médical*, pág. 437.

29 Máxime si aceptamos con PENNEAU, *La responsabilité médicale*, pág. 92, que los usos constituyen «le reflet exact de la pratique du bon professionnel compétent» y decir lo contrario «revient à abandonner le critère du bon père de famille, c'est-à-dire en ce domaine, celui du médecin compétent, et à rendre les devoirs juridiques du médecin indéterminables a priori». Así GITRAMA GONZÁLEZ, M., *En la convergencia de dos humanismos*, pág. 308, «A lo que el médico se obliga ante el enfermo es a consolarle, a reconocerle para diagnosticar su morbo y a prescribir o aconsejar todas las precauciones y medidas terapéuticas ordenadas por la ciencia médica, por las reglas y los usos profesionales para el caso de que se trate»; entendiendo también ROCA JUAN y ATAZ, *Problemas de responsabilidad civil en el ejercicio profesional del médico*, pág. 8, que «a eso que la Medicina entiende en cada momento que es correcto, a esa suma de técnicas y conocimientos admitidos por la generalidad... es, posiblemente, a lo que se llama “reglas del arte médico”, que el facultativo debe respetar para no incurrir en responsabilidad civil».

sos de toda clase —técnicos, científicos, morales, sociales, etc.—, sin perjuicio que algunos de sus postulados permanezcan (reglas o principios universales de actuación) cuya aceptación por el colectivo profesional —el médico en nuestro caso— requiere de un consenso que se plasma en diferentes cuerpos de heterogénea denominación (declaraciones, postulados, guías, etc.) viniendo todo ello a reflejar tanto las buenas costumbres (moral profesional, *bona fide*) como los usos profesionales (técnicos o científicos) que se incluyen en tal dilatada expresión³⁰. Bajo tal prisma cabe advertir que la previsión recogida en el art. 4.5 LOPS³¹, aunque no se diga explícitamente, alude de modo directo a la *lex* que nos ocupa.

En la esfera penal se ha llegado a admitir su estrecha relación con el *cuidado objetivamente debido* por cuanto actuar de consuno con la *lex artis* —se argumenta— implica observar tal cuidado, más se considera que no al revés («la no sujeción a la *lex artis* no implica necesariamente la inobservancia del cuidado objetivamente debido») ya que las reglas del arte —prosiguen— no son aplicables a «supuestos inesperados, desconocidos o nuevos»³².

30 Para FERNÁNDEZ COSTALES, J., *La responsabilidad civil sanitaria (médica y de enfermería)*, pág. 43, «Las reglas de conducta social o ética carecen de la fuerza coactiva que caracteriza a las de Derecho, pero su violación acarrea con frecuencia efectos muy sensibles para quien la comete y en su consecuencia pueden señalarse principios jurídicos que emergen en la vida del Derecho a impulsos de valores o concepciones éticas, como buen padre de familia... etc, lo cual conduce a la ética y moralización de las relaciones contractuales y extracontractuales... las reglas de conducta o de comportamiento profesional, es decir, los deberes médicos que se establecen en los Códigos de Deontología profesional de los médicos... nos sirven de base para valorar la conducta individual del médico a los efectos de determinar la diligencia con la cual ha intervenido en el proceso médico-sanitario, y llevo a la conclusión, de que las Normas de Deontología Profesional así como los Reglamentos de las Instituciones sanitarias y demás directrices sanitarias, constituyen una fuente fundamental, incorporada a nuestro Ordenamiento Jurídico, con un valor decisivo en orden a valorar la conducta del médico en su actuación médico-hospitalaria». Sobre tal extremo GRACIA GUILLÉN —el cual se refiere a la *lex artis* como *lex scientiae*— advierte que «el hecho de que la ciencia médica no pueda aspirar ya al estatuto de cierta o verdadera, sino sólo de verificable, hace que sus conclusiones tengan que estar en continua revisión», lo que explica el frecuente desfase entre la ciencia médica y la jurídica conllevando, además, que la Medicina se halle continuamente definiendo lo que es científicamente correcto; añadiendo que «esa es la función de un género literario conocido con los nombres de Guidelines, Guías clínicas, Protocolos, Conferencias de consenso, etc.», *Jurisprudencia y...*, págs. 56 y 57; autor seguido por ALONSO PÉREZ, M., *La relación médico-enfermo, presupuesto de responsabilidad civil. (En torno a la "lex artis")*, pág. 39, según el cual «Si es evidente que la *lex artis ad medendum* (el arte de curar) sólo puede emanar de la Medicina, no es válida, en mi criterio, la distinción entre dos niveles de *lex artis* (*lex artis* y *lex artis ad hoc*) que deberían denominarse: *lex scientiae* y *lex artis*».

31 Conforme con la que los profesionales habrán de tener como guía de actuación «*el servicio a la sociedad, el interés y salud del ciudadano a quien se le presta el servicio, el cumplimiento riguroso de las obligaciones deontológicas, determinadas por las propias profesiones conforme a la legislación vigente, y de los criterios de normopraxis o, en su caso, los usos generales propios de su profesión*», estableciendo su art. 1, no sin cierta deficiencia técnico-legislativa, su ámbito de aplicación al indicar que sus disposiciones «*son aplicables tanto si la profesión se ejerce en los servicios sanitarios públicos como en el ámbito de la sanidad privada*», para venir luego —p. ej., su Título IV— a referirse tan sólo al ejercicio privado.

32 ROMEO CASABONA, *El médico ante el Derecho*, págs. 69 y 70, concibiendo el deber de cuidado, págs. 64 y 65, como aquella regla impuesta por la norma penal, subyacente en los delitos culposos, que ordena a los ciudadanos que su actuación en la vida social —en cada sector social— se acomode a ciertas pautas con el fin de evitar la puesta en peligro o lesión de los bienes jurídicos; correspondiendo al juez valorar, en cada caso concreto, si se infringe o no tal deber de cuidado (de ahí que los delitos culposos se configuren como «tipos abiertos»). Por su parte, CORCOY BIDASOLO, M., *Imputación «objetiva» en el delito imprudente*, págs. 41 y 42, y también JORGE BARREIRO, A., *Jurisprudencia penal y lex artis médica*, págs. 73 y 74, consideran que el deber objetivo de cuidado (cuidado externo) frecuentemente aparece recogido en reglas generales de carácter técnico que se plasman en leyes, reglamentos, ordenanzas, principios jurisprudenciales, usos y costumbres, identificando el principio de la *lex artis* con las reglas generales de cuidado o reglas técnicas —esto es, reglas de conducta—, concluyendo que «ni la

Tal conclusión nos resulta rechazable dado que cuando un profesional se enfrenta a un caso extraño e inédito lo mínimo que puede verificar inicialmente es, justamente, procurar ajustarse a su *lex artis* y, a partir de ahí, tratar de solventarlo de la mejor manera posible en función, como expresa el art. 1104 CC, de las concretas circunstancias de las personas, del tiempo y del lugar (o, dicho de otro modo, de la *lex artis ad hoc*)³³, atendiendo a que si bien la observancia de la *lex artis* puede no presentarse como un dato constante e inalterable (mudando, lógicamente, según cada profesión, la modalidad de prestación, el bien o interés en juego y el estado del conocimiento técnico-científico)³⁴, tampoco se ha de olvidar que, en líneas generales, la incidencia y relevancia de la misma en las profesiones sanitarias será mayor a la de cualquier otra profesión³⁵ implicando un estricto sentido de apreciación acerca de si la labor ejecutada por un profesional es o no correcta o se atempera o no a aquello que debe hacerse (obrar diligente), de modo tal que si la actuación se adecua a las reglas técnicas pertinentes se habla de *buen profesional*, *buen técnico*,... y, al fin y al cabo, de una buena (diligente) *praxis* en el ejercicio de una profesión. Así entendida, la *lex artis* se halla compuesta por aquellos usos, costumbres y prácticas profesionales —en constante desarrollo, reiteramos— de obligatoria observancia en toda actividad profesional, viniendo a conformar una general reglamentación perfectamente compatible con el principio de legalidad consagrado en el art. 25 CE y a la que una cláusula general o en blanco (p. ej., el actuar conforme a las exigencias de la *bona fide* dentro del orden profesional) podría, en su caso, reenviar³⁶.

infracción de una regla técnica general de cuidado determina, *per se*, la infracción del deber objetivo de cuidado, ni el cumplimiento de esa regla excluye la posibilidad de la infracción del deber objetivo de cuidado», asimilando CORCOY, *ibidem*, la *lex artis* con la «experiencia técnica, científica o laboral».

33 Como subrayan LACRUZ y otros, *Elementos de Derecho Civil, II.*, vol. 1º, pág. 171, en relación con la dualidad de criterios del art. 1104 CC: «Es mérito de BADOSA el haber puesto cumplidamente de manifiesto la heterogeneidad de los criterios ofrecidos por los dos párrafos del artículo, incompatibles en sus propios términos y cada uno de ellos suficiente por separado para regular la cuestión. Mientras que el del párrafo segundo —modelo del “buen padre de familia”— procede del Código francés..., el primero, introducido en el Proyecto de 1888, es transcripción casi exacta del art. 512 del argentino, cuya finalidad de política legislativa era precisamente la abolición del anterior».

34 Así, la LOPS recoge el deber que pesa sobre los profesionales de prestar “una atención sanitaria técnica y profesional adecuada a las necesidades de salud de las personas que atienden, de acuerdo con el estado de desarrollo de los conocimientos científicos de cada momento y con los niveles de calidad y seguridad que se establecen en esta Ley y el resto de normas legales y deontológicas aplicables” (art. 5.1.a).

35 Por todos, GITRAMA, págs. 312 y 313, «la actividad contractual del médico, en cuanto directamente recaente sobre la base somático o psicosomática de la persona humana, no puede compararse a ninguna otra, máxime en nuestros días en que se reconoce el valor sustantivo de esa persona», o GABRIELLI, A., *La r. c. del professionista: Generalità*, pág. 229; mientras que la propia LOPS se viene a auto-justificar por la “...íntima conexión que el ejercicio de las profesiones sanitarias tiene con el derecho a la protección de la salud, con el derecho a la vida y a la integridad física, con el derecho a la intimidad personal y familiar, con el derecho a la dignidad humana y con el derecho al libre desarrollo de la personalidad” (párrafo 7º, apartado I de su preámbulo).

36 Aunque FERNÁNDEZ HIERRO, pág. 203, advierte del peligro que conlleva la *lex artis* como norma en blanco, pudiendo subrayarse que igual puede operar como tal sin perjuicio, además, de actuar como complemento de ésta por cuanto el principio de la *lex artis* se aplica, en general, a las profesiones que precisan de una técnica operativa y plasman, en la práctica, unos resultados empíricos, entre las cuales se hallan, sin duda, la profesión médica, siendo la Medicina —como es sabido— una ciencia experimental o inexacta. A nuestro parecer, incluso cabría considerar también la *lex artis* como norma en blanco dada su inconcreción, su abstracta generalidad, suscitando problemas relativos tanto a la inseguridad jurídica que puede provocar como, en especial, su debida acreditación. Al respecto, valga reseñar que nuestro TC ha señalado que el principio de legalidad del art. 25 CE exige la previa existencia de una norma legal al hecho enjuiciado (prohibiendo cualquier «tentación de *lex ex post facto*»), la cual ha de

Segunda. — Como estándar jurídico o arquetipo de conducta (modelo objetivo de diligencia del profesional medio, corolario de la precedente acepción) que sirve para enjuiciar aquellas acciones u omisiones profesionales en orden a determinar una hipotética responsabilidad culposa o, incluso, dolosa del agente³⁷, esto es, si las mismas son susceptibles de ser o no calificadas de imprudentes, culpables o dolosas según su inadecuación o aclimatación a ella (extremo de la *lex artis* generalmente aceptado)³⁸. En este segundo sentido la *lex* define el modelo del profesional al representar reglas o técnicas específicas de un oficio o arte concretos, acudiéndose a ella para subrayar una determinada pauta de apreciación sobre si el trabajo realizado por el profesional se adecua o no a aquello que se debe

gozar del suficiente grado de precisión, inteligibilidad y certeza en la configuración de cada tipo penal (concebido como «descripción estereotipada de conductas punibles»), sin que se puedan admitir las configuraciones difusas por excesivamente genéricas, conteniendo nuestro CP —en referencia al anterior de 1973— dentro de la esfera de los delitos culposos, una gradación descendente que va desde la imprudencia temeraria, agravada en el caso de ser profesional, a la simple con el escalón intermedio de la que, siendo también venial, se comete con infracción de reglamentos. De tal manera, razona, que una querella podría imputar al facultativo una imprudencia temeraria mientras que en la sentencia puede ser condenado por una modalidad degradada. En esta figura punible, la reglamentación de la actividad en cuyo desarrollo se produce la negligencia pasa a formar parte del tipo, integrándose en él para completarlo y perfilarlo, mediante la técnica de las denominadas «leyes penales en blanco», constituyendo un elemento normativo que hay que situarlo dentro del perímetro del principio de legalidad a que se refiere el referido art. 25 CE, sin perjuicio que, descrito en la demanda el soporte de hecho y el contenido o impacto del agravio sufrido, el órgano judicial competente se pueda mover «con holgura suficiente» merced al principio *iura novit curia*, para no caer en un formalismo propicio de la denegación de justicia. De ahí que no sea siempre admisible una interpretación estricta a la letra del tipo penal, dándose a la palabra *reglamento* una acepción equivalente a producto de la potestad reglamentaria de la Administración, sino que su significado es más amplio y comprende cualquier reglamentación o conjunto de reglas que configuren el ejercicio de una actividad determinada —escritas o no— obra del poder o de los ciudadanos (usos, costumbres prácticas profesionales). En suma, concluye el TC, en tal acervo «tiene su asiento la *lex artis*» a la cual puede reenviar explícitamente el juzgador cuando considere que la imprudencia achacable al facultativo infringe una norma no escrita, pero existente, que «le obligaba a no dar por terminada la operación hasta haberse asegurado de que ningún cuerpo extraño quedaba en el interior del paciente» (así, por todos, FJ 2º de STC de 11-04-1994, Sala 1ª, DE MENDIZÁBAL ALLENDE, desestimatoria del recurso de amparo formulado por un cirujano —con base en la vulneración del derecho a la tutela judicial efectiva sin indefensión y a la presunción de inocencia, ex art. 24 CE— que, acusado de un delito de imprudencia temeraria con resultado de muerte al dejar una gasa en el interior del abdomen de un paciente tras una intervención quirúrgica, y siendo absuelto en primera instancia, fue condenado en la segunda como autor responsable de una falta de simple imprudencia con infracción de reglamentos). No obstante, es oportuno evocar que el actual CP prescinde de la triple y tradicional clasificación de la imprudencia temeraria y simple, con y sin infracción de reglamentos, diferenciando ahora entre imprudencia grave y leve —la cual sólo puede ser constitutiva de falta—; contemplando también la imprudencia profesional (arts. 142, 146, 152 y 158) que determina, además de la pena que al delito corresponda, que se imponga la de inhabilitación especial para el ejercicio de la profesión, oficio o cargo.

37 Señala BADOSA, *Comentario del Código Civil y Compilaciones Forales*, págs. 37 y 38, que el *dolo* consiste en un comportamiento ilícito del deudor, ilicitud que estriba en su «contradicción» con el deber jurídico de prestación puesto que el *dolo* significa que el deudor «no quiere» cumplirlo; de ahí que la voluntariedad ínsita en el *dolo* le confiera una «gravedad «máxima» respecto de la culpa», lo que se revela en otros datos relevantes, permitiendo calificarlo «de «mala fe» (art. 1107 II...) y determina su presentación «unitaria» en contraste con la «modalización» y «graduabilidad» de la culpa». De ahí, la no impunidad del *dolo*, «La responsabilidad por *dolo* es «necesaria» al no estar sujeta a la autonomía de la voluntad», esto es, no se admite la discrecionalidad del deudor (arts. 1115 o 1256 CC), identificándose en la Ley 1, Tít. 16, Part. 7, con el «propósito de dañar á otro injustamente», ESCRICHE, *ob. cit.*, pág. 135.

38 GABRIELLI, págs. 228 y 229, resalta que «La discrezionalità del professionista coesiste con il principio per cui quest'ultimo deve, nell'esercizio della propria attività, osservare le regole dell'arte o della professione», aún considerando que «Il ricorso alle *regulae artis* — quale parametro di definizione della condotta exigibile dal professionista — non comporta, infatti, una piena standardizzazione della condotta stessa».

hacer³⁹. La fundamental referencia a la *pericia* respecto de la figura del *profesional*, como elemento del modelo que viene a integrar, denota que entre ambos conceptos concurre una conexión paralela a la existente entre la diligencia y el *pater familias*⁴⁰. Así, como parámetro objetivo de precaución o patrón de conducta diligente a observar, se llega a concebir la *lex artis* como «modelo de cumplimiento ordinario y regular en contraposición a la impericia o incapacidad técnica para el ejercicio de la profesión o arte de que se trate, expresiones que incluyen dentro del ámbito en el que este recurso se mueve, el diagnóstico médico gravemente equivocado, la omisión de determinadas cautelas facultativas o la defectuosa ejecución de un acto de naturaleza médica»⁴¹.

Convenimos en resaltar en que la *lex* se vincula entonces, como modelo de cumplimiento ordinario y regular, con el principio de la *bona fide* y el actuar diligente trasladado a la esfera profesional en el sentido que se desprende del propio art. 7.1 CC (concepción objetiva de la buena fe o «criterio de valoración del hacer jurídico que opera como criterio de interpretación y de integración»)⁴². En definitiva, conforme con esta segunda lectura, la *lex artis* se debe concebir como estándar o pauta del comportamiento moral (de acuerdo con la buena fe) y profesional (diligencia) a observar, modelo de precaución o, como se ha llegado a definir para la actividad médica, con el «conjunto de contenidos de carácter ético y técnico científico que son de aplicación necesaria en el desempeño de dicha actividad»⁴³.

Pues bien, a esta doble noción de la *lex* analizada que sostenemos se refiere, de manera expresa, el art. 4 del Convenio para la protección de los Derechos Humanos y la dignidad del ser humano con respecto a las aplicaciones de la Biología y la Medicina, de 04-04-1997⁴⁴, el

39 MARTÍNEZ-CALCERRADA, L., *La responsabilidad civil profesional*, pág. 17, pudiendo también equipararse a lo que KOCH, B. A., *La labor del European Group on Tort Law. La cuestión de la "responsabilidad objetiva"*, pág. 8, denomina «estándar objetivo de precaución» como elemento que reemplaza a la culpa como requisito de imputación de responsabilidad en el caso de que el grado de peligrosidad de una situación aumente, indicando que «Cuanto más peligrosa es una situación, más deberes de cuidado deben adoptarse para prevenir el daño, deberes que están concebidos para evaluar el comportamiento de todos los intervinientes».

40 Para BADOSA, *La...*, pág. 122, nota núm. 42, históricamente «la noción de pericia no se diferencia de la diligencia, sino que es esta misma en cuanto se configura en base al modelo de experto»; viniendo a subrayar, pág. 123, que la pericia es el «esquema de conducta que sólo puede ser integrado por un modelo que presupone una determinada habilidad técnica. Es la diligencia del experto», lo cual se refleja en la esfera penal cuando se diferencian criterios generales —hombre medio— e individuales —poder individual del autor— de determinación de los deberes de cuidado, JORGE BARREIRO, *Jurisprudencia...*, pág. 73.

41 STS de 05-05-1989, Sala 2ª, RUIZ VADILLO, FJ 2º, resolución por la que se condena a un cirujano, en funciones de guardia, como autor de una falta previa intervención a un menor de edad de un síndrome de rötula alta bilateral con resultado de parálisis de la pierna para el operado, siendo absuelto del delito de imprudencia profesional.

42 ROCA GUILLAMÓN, *Comentarios al Código Civil y Compilaciones Forales*, pág. 448; aunque estima, pág. 456 —al analizar la buena fe a que se refiere el art. 1258 CC—, que no es posible «desprenderse en su aplicación concreta de ciertos matices subjetivos que derivan de la ignorancia o la creencia de que no se está lesionando el interés ajeno».

43 GITRAMA, pág. 308, cuando subraya que el contrato de servicios médicos «implica para el médico el compromiso de suministrar cuidados concienzudos, atentos, prudentes, conformes con los datos de la ciencia... debe observar cumplidamente ante todo los deberes de conciencia (a que también le obliga el art. 1258 del Código Civil)»; también OROZCO, pág. 511. A modo de muestra, el art. 2.3 de la mentada Directiva 2005/28/CE de la Comisión, de 08-04-2005, dispone que los ensayos clínicos «en todos sus aspectos, deberán ser seguros desde el punto de vista científico y deberán regirse por principios éticos».

44 También conocido como Convenio relativo a los Derechos Humanos y la Biomedicina, Convenio de Bioética del Consejo de Europa o, más sucintamente, Convenio de Oviedo, vigente desde el 01-12-1999 y exacta-

cual (titulado “Obligaciones profesionales y normas de conducta”)⁴⁵ constituye una disposición en blanco que remite a la *lex artis* y, por consiguiente, no sorprende que del mismo se insinúe que, momentáneamente, no resulta posible determinar con exactitud su auténtico alcance, sin perjuicio de reconocer que el principio es, por lo general, aceptado, toda vez que tanto en Derecho civil como en el penal los profesionales médicos se obligan a actuar de manera perita y diligente⁴⁶ y mediante el llamado Derecho médico disciplinario «se establecen en sentido concordante una serie de deberes profesionales»; observándose también que, merced a dicha previsión, emerge un texto vinculante del Convenio con apariencia tanto jurídica como ético-médica de modo que si las normas jurídicas encuentran —aún sólo en parte— desarrollo en tal Convención, las ético-médicas, no obstante, en la medida que no vengán a coincidir con aquéllas no se encuentran plasmadas de antemano. Según el Informe Explicativo del referido Convenio «puede tratarse aquí tanto de reglas escritas como no escritas», no dejándose tampoco de señalar ciertos inconvenientes relativos a la escasa seguridad jurídica que ello puede propiciar, las diferencias existentes en los diversos Estados miembros en cuanto al modo de incorporar los esenciales principios de la *praxis* médica y, por último, al hecho de que la «competencia asignada a las organizaciones médicas y de investigadores para prescribir líneas directrices y reglas de conducta no siempre están legitimadas democráticamente»⁴⁷.

mente para nuestro país desde el 01-01-2000, llegándose a concebir como «la Declaración de Derechos Humanos de la medicina»; aunque —como dice NYS, H., *La Convención Europea de Bioética. Objetivos, principios rectores y posibles limitaciones*, pág. 86— en su redacción final «no es en realidad un documento bioético en sentido estricto, sino una convención (jurídica) internacional, mediante la cual se procura alcanzar principios y puntos de partida comunes, más que plantear discrepancias en cuanto a las concepciones», a lo que sería dable objetar el difícil escollo que supone lograr tal consenso cuando cohabitan *de facto* entre los distintos estados diversas y heteróneas posturas sobre materias capitales como, p. ej., la tutela dispensada a los *nascituri*, la significación misma que se debe dar a la dignidad, el empleo o no de embriones para investigación, etc.

45 “Toda intervención en el ámbito de la sanidad, comprendida la investigación, deberá efectuarse dentro del respeto a las normas y obligaciones profesionales, así como a las normas de conducta aplicables en cada caso”.

46 Como dilucida la meritoria y reciente SAP de La Rioja de 20-02-2004, Sección 1ª, MOTA BELLO, FJ 4º *in fine* (que absuelve en apelación a uno de los cirujanos condenados en como autor de un delito de lesiones por imprudencia del art. 152 CP), si aceptamos que «el tratamiento médico-quirúrgico consiste en una serie de prescripciones o de intervenciones de un facultativo o facultativos a las que se somete el sujeto y que afectan o pueden afectar a su salud e integridad corporal será necesario determinar y acreditar plenamente la incuria-negligencia en que haya incurrido el médico, causante de las lesiones, tanto en el ámbito penal como en el ámbito civil».

47 Vid. NYS, págs. 78 y 79, con cita, respectivamente, del Informe explicativo núm. 31 del Convenio —según el cual «las mismas obligaciones médicas pueden variar levemente de una sociedad a otra. Sin embargo, los principios fundamentales de la práctica médica se aplican en todas las naciones»— y de HENDRIKS (*Bio-ethiek Conventie*, 1995); aunque tampoco ello deje de presentar ventajas dado que «sin que resultare necesario la modificación de la Convención, sus normas resultarían aplicables de manera más flexible frente a nuevos desarrollos. Los estándares profesionales se adecúan generalmente con mayor celeridad a las nuevas situaciones que la legislación nacional o supranacional». A ello habría que unir también el dato referido a que el art. 36.1 de la propia Convención permite a los estados miembros “formular, en el momento de la firma... o del depósito del instrumento... una reserva con respecto a una disposición particular del Convenio, en la medida en que una Ley vigente en su territorio no sea conforme a dicha disposición. Las reservas de carácter general no se autorizan...”, acogiéndose el mencionado término ley —*law*— en su más amplia extensión, «no solamente una ley en sentido formal sino también las reglas deontológicas promulgadas por organizaciones profesionales reconocidas, y que resulten aplicables a sus miembros, y en la medida en que éstas no resulten en colisión con las reglas jurídicas. Esta ley en sentido amplio y así explicitado puede ser por lo tanto invocada como reserva en el sentido del art. 36.1», NYS, pág. 81 y nota núm. 42, aludiendo al Informe explicativo núm. 174, lamentando HENDRIKS el empleo del término *law* en tan vasto sentido, «mucho más amplio que lo admitido por la Corte Europea de Derechos Humanos en su interpretación habitual».

En su vertiente de *tipo* empleado para medir el diligente obrar del profesional hemos de reseñar que, obviamente, en escasas ocasiones resulta practicable un ejercicio homogéneo del *ars* médico (al diferir los requisitos generales de actuación según el lugar y las variables situaciones y circunstancias ante las cuales nos hallemos en cada supuesto específico)⁴⁸, precisándose concretar y adecuar los medios y condiciones de que se dispongan en cada caso para su conveniente apreciación⁴⁹; tarea que se trata de llevar a cabo mediante la traslación y subsiguiente atemperación de la *lex artis* a un determinado supuesto —*lex artis ad hoc*—⁵⁰ en orden a evaluar la actuación del facultativo (profesional) en el específico caso en que esta se desarrolle o, lo que es igual, «en consideración al caso concreto en que se produce la actuación e intervención médica y las circunstancias en que las mismas se desarrollen y tengan lugar, así como las incidencias inesperables en el normal actuar profesional»⁵¹; lo que implica en última instancia —como anticipábamos— extrapolar también a la esfera médica la previsión contenida en el primer inciso del art. 1104 CC.

Tal concepción de la *lex artis ad hoc* ha sido acogida por nuestra Sala 1ª en otras muchas resoluciones⁵², sin embargo, fue la STS de 11-03-1991, Sala 1ª, MARTÍNEZ-CALCERRADA, la que vino a ampliar su alcance recogiendo (FJ 3º) lo que habría de ser entendido por *lex artis ad hoc*⁵³, definición que aparece caracterizada —según la propia resolución— por los rasgos siguientes: 1º) Como tal *lex* supone una regla de medición de una conducta, a tenor de unos baremos que miden el concreto comportamiento; 2º) Su objetivo no es otro que valorar la corrección o no del resultado de dicha conducta, o su conformidad con la técnica normal requerida, esto es, que la actuación médica enjuiciada sea adecuada o se corresponda con la generalidad de conductas profesionales ante casos análogos; 3º) La técnica; dado que los principios o normas de la profesión médica en cuanto ciencia se proyectan al exterior a través

48 En otros términos, es obvio que los aparatos y tecnologías de que pueda disponer un determinado centro clínico u hospitalario, público o privado, pueden faltar en otro; que no se pueden enjuiciar igual los cuidados médicos recibidos contando con un completo equipo e instrumental que aquellos dispensados careciendo de estos últimos; en suma, que no cabe valorar de modo uniforme el objeto —o prestación de los servicios a que se obliga el facultativo— del llamado *contrato de servicios médicos* (*Dienstvertrag*) en la totalidad de supuestos.

49 Como subraya ROCA JUAN al prologar la obra de ATAZ, págs. 12 y 13, la génesis de la responsabilidad se halla «posiblemente en la omisión de la diligencia inexcusable con la que el médico debe cumplir sus obligaciones de atención al enfermo, teniendo en cuenta el medio y las condiciones en que presta su asistencia en cada caso», esto es, atendiendo al supuesto concreto (*lex artis ad hoc*).

50 GRACIA GUILLÉN, *Jurisprudencia...*, pág. 57, alude a un segundo sentido de la expresión que nos ocupa —al que denomina «medisprudencia»-: «A la vista de las circunstancias, el médico tiene que tomar decisiones que pueden resultar discutibles, pero que deberán ser aceptadas siempre que sean prudentes... El médico es de algún modo como el juez. Por eso su actuación tiene un sentido medisprudencial».

51 FD 4º, *in fine*, de STS de 07-02-1990, Sala 1ª, FERNÁNDEZ RODRÍGUEZ, definición que, como confiesa JORGE BARREIRO, *Jurisprudencia...*, pág. 72, es debida a MARTÍNEZ-CALCERRADA.

52 Como mera muestra SSTs de 29-06-1990, BARCALA TRILLO-FIGUEROA, FJ 4º; de 23-03-1993, GONZÁLEZ POVEDA, FJ 2º; STS de 25-04-1994, ALBÁCAR LÓPEZ, FJ 3º; de 31-07-1996, BURGOS Y PÉREZ DE ANDRADE, 2º FD, etc.

53 En concreto, «aquel criterio valorativo de la corrección del concreto acto médico ejecutado por el profesional de la medicina —ciencia o arte médica— que tiene en cuenta las especiales características de su autor, de la profesión, de la complejidad y trascendencia vital del paciente y, en su caso, de la influencia en otros factores endógenos —estado e intervención del enfermo, de sus familiares, o de la misma organización sanitaria—, para calificar dicho acto de conforme o no con la técnica normal requerida (derivando de ello tanto el acervo de exigencias o requisitos de legitimación o actuación lícita, de la correspondiente eficacia de los servicios prestados y, en particular, de la posible responsabilidad de su autor/médico por el resultado de su intervención o acto médico ejecutado)».

de una técnica y según el arte personal de su autor o profesionalidad (por cuanto el autor o afectado por la *lex* es un profesional de la medicina); 4º) El objeto sobre el cual recae (clase de acto o intervención, medios asistenciales, estado del enfermo, gravedad o no, dificultad de ejecución) y, por último, 5º) Concreción de cada acto médico o presupuesto *ad hoc*, siendo quizás este carácter el que mejor individualiza a esta *lex* puesto que, así como en toda profesión rige una *lex artis* que condiciona la corrección de su ejercicio, en la médica esa *lex* (aunque contenga un sentido genérico) responde a las peculiaridades de cada acto, en donde influirán en una u otra dirección los factores anteriormente mencionados (de ahí que se haya apuntado que para cada acto una *lex*)⁵⁴. El mismo art. 18.1 del CED de 1999 (rubricado “Calidad de la atención médica”) se refiere a la *lex artis ad hoc* como compromiso del facultativo⁵⁵ (como verifica el referido art. 5.1.a LOPS), es decir, el galeno queda comprometido a utilizar los recursos médicos conforme a la *lex artis* en general y, particularmente, a la *lex artis ad hoc* —de acuerdo con las “posibilidades a su alcance”—.

Respecto de este módulo o estándar jurídico que simboliza tal *lex* cabe evidenciar que la misma derivaría asimismo del concepto de *buen profesional*, *buen artesano* e, incluso, el de *buen técnico* o *buen científico*, lo que equivale a trasladar a la esfera profesional aquél otro de *buen padre de familia* a que alude el CC⁵⁶ pero matizado por una mayor exigencia (actuación conforme al estado actual de la ciencia, arte y profesión), lo cual conlleva asumir una superior diligencia proveniente de su preparación técnica y profesional no pudiéndose, por ello, ceñir a la relativa al del *buen pater familias* sin más, sino que en su conducta habrá de observar la renombrada *lex*⁵⁷. Bajo este prisma concibe FERNÁNDEZ HIERRO la *lex artis* como

54 P. ej., SAP de Zamora de 27-06-1996, LIZ ESTEVEZ (FJ 2º): «Se aplica el principio de la *lex artis* a las profesiones que precian de una técnica operativa y que plasman en la práctica unos resultados empíricos. Entre ellas destaca, por supuesto, la profesión médica, toda vez que la medicina es concebida como una ciencia experimental. La diversidad de situaciones y circunstancias concurrentes en la actividad médica ha generado *eo ipso* una multiplicidad de reglas técnicas en el ejercicio de la profesión, hasta el punto de que se ha hablado de que “para cada acto, una ley”. Las singularidades y particularidades de cada supuesto influyen, pues, de manera decisiva en la determinación de la regla técnica aplicable al caso. De ahí que la doctrina y la jurisprudencia hablan de *lex artis ad hoc* como módulo rector o principio director de la actividad médica. A este respecto, se ha definido la *lex artis ad hoc* como el criterio valorativo de la corrección del concreto acto médico ejecutado por el profesional de la medicina que tiene en cuenta las especiales características de su autor, de la profesión, de la complejidad y trascendencia vital del acto, y en su caso, de la influencia de otros factores endógenos estado e intervención del enfermo, de sus familiares, o de la misma organización sanitaria, para calificar dicho acto de conforme o no con la técnica normal requerida. Este concepto ha sido acogido en diferentes sentencias de la Sala 1ª del Tribunal Supremo».

55 “Todos los pacientes tienen derecho a una atención médica de calidad humana y científica. El médico tiene la responsabilidad de prestarla, cualquiera que sea la modalidad de su práctica profesional y se compromete a emplear los recursos de la ciencia médica de manera adecuada a su paciente, según el arte médico, los conocimientos científicos vigentes y las posibilidades a su alcance...”.

56 Cumpliendo, pues, la propia función que la buena fe en su sentido objetivo cuando se conceptúa ésta como «verdadero “standard” jurídico, un modelo de conducta al que ordinariamente ajusta la suya el “buen padre de familia”, el “buen labrador”, el “buen comerciante”, el “hombre bueno”, y en tal sentido no es una mera cualidad de la voluntad», ROCA GUILLAMÓN, *Comentarios...*, pág. 453.

57 Como indican LACRUZ y otros, pág. 172, el inciso 2º del 1104 CC deja abierta «la posibilidad de que la obligación exprese otro modelo (pericia profesional, *quam suis*)», recogiendo el modelo tradicional francés del *buen padre de familia* como referencia objetiva «a un modelo externo y abstracto que prescinde de las aptitudes concretas del sujeto y de su buena o mala voluntad de cumplir». En este sentido, también la S. del Alto Tribunal italiano de 19-05-1999 declara que «La responsabilità del medico in ordine al danno subito dal paziente presuppone la violazione dei doveri inerenti allo svolgimento della professione, tra cui il dovere di diligenza da valutarsi in riferimento alla natura della specifica attività esercitata; tale diligenza non è quella del buon padre di famiglia

«algo parecido a la elección del buen profesional como parámetro ideal —que no real— de conducta»⁵⁸, manteniéndose que ya no es suficiente con la diligencia perteneciente al buen *pater familias*, sino que se necesita la *diligentia diligentissimi*⁵⁹, esto es, con respecto a los profesionales médicos se interesa un nivel de diligencia superior en razón de la naturaleza de los intereses implicados en el ejercicio de la profesión⁶⁰ y la presunción de su aptitud (titulación) habiéndose, incluso, declarado que la misma se halla por encima de normas y disposiciones reglamentarias, las cuales no suponen sino un *minimum*⁶¹. Valga traer a colación la

ma quelle del debitore qualificato ai sensi dell'art 1176, comma 2°, cod. civ. che comporta il rispetto degli accorgimenti e delle regole tecniche obiettivamente connesse all'esercizio della professione», resolución recogida y analizada por PARODI, C., *Responsabilità civile/danni civili*, pág. 226, (Cass. Civ. III, sez. 19.5.1999, n. 4852) — también pág. 230 —. Al respecto se ha destacado la elasticidad del concepto del *buen padre de familia* afirmándose que hay tantos tipos de él, de hombres diligentes, «cuantos sean las condiciones sociales y las industrias y profesiones de los hombres, y para cada hombre la diligencia debida quiere ser apreciada según el tipo a él apropiado», BELTRÁN DE HEREDIA DE ONÍS, P., *El buen padre de familia*, pág. 78, con cita de BARASSI y GABBA. También TRIGO REPRESAS, F. A., *Reparación de daños por mala praxis médica*, págs. 132 y 133, cuando estima que en orden a apreciar la culpa profesional se debe recurrir «no al arquetipo del *bonus paterfamiliae* u hombre común prudente y diligente, sino al del “buen profesional” de la especialidad», siguiendo a MAZEAUD, TUNC, PLANIOL y otros.

58 Pág. 203, citando a TUNC nos dice que el *buen profesional* jamás comete un error, añadiendo que ello «choca frontalmente con las más palmarias realidades de la vida cotidiana».

59 LLAMAS, *Responsabilidad médica, culpa...*, pág. 303, subrayando la «insuficiencia, a efectos de diligencia, del cumplimiento de las disposiciones legales y reglamentarias que contemplan la obligación de tomar medidas de previsión y evitación de los daños»; decantándose el propio autor, con motivo de la ponencia ofrecida el 28-06-2002 en la Sala de Juntas de la Facultad de Derecho de la Universidad de Alicante, por identificar —en cuanto al médico se refiere— la expresión *diligencia exigible* con *lex artis*, la cual define como el conjunto de deberes que integran la actividad prestacional del médico desde el punto de vista obligacional. Como dice ALONSO, pág. 37, «al médico, en el ejercicio de su *auctoritas artis*, hay que exigirle un grado elevado de responsabilidad... La *diligentia diligentissimi* debe configurar el ejercicio del arte médico, si tenemos en cuenta los valores cardinales a los que atiende la Medicina». En esta dirección ya escribió con anterioridad YZQUIERDO TOLSADA, M., *La responsabilidad civil del profesional liberal*, pág. 277, que el criterio del «*bonus paterfamilias*» va siendo sustituido por expresiones diferentes, al experimentarse la necesidad de una diligencia más extensa... El criterio de cumplimiento ya no va a ser el hombre medio diligente, sino un modelo técnico o profesional en consonancia con la propia naturaleza de la prestación debida, y con arreglo al nivel actual de la ciencia y del saber». En similar dirección, los arts. 902 (que establece una mayor responsabilidad «*cuanto mayor sea el deber de obrar con prudencia y pleno conocimiento de las cosas*») y 909 (en los contratos que implican «*una confianza especial entre las partes*») el grado de responsabilidad se se estima «*por la condición especial de los agentes*») del CC argentino y, para el marco penal, la mentada SAP de La Rioja de 20-02-2004, FD 4º, caracteriza la imprudencia profesional por «la inobservancia de las reglas de actuación que vienen marcadas por lo que se conoce en términos jurídicos como *Lex Artis*, lo que conlleva un plus de antijuridicidad que explica la elevación penológica. El profesional que se aparta de estas normas específicas que le obligan a un especial cuidado merece un mayor reproche en forma de sanción punitiva. Al profesional se le debe exigir un plus de atención y cuidado en la observancia de las reglas de su arte, que no es exigible al que no es profesional. La imprudencia profesional aparece claramente definida en aquellos casos en que se han omitido los conocimientos específicos que solo tiene el sujeto por su especial formación, de tal manera que los particulares no tienen este deber especial porque carecen de los debidos conocimientos para actuar en el ámbito de los profesionales (T.S 2ª S 8 May. 1997)».

60 O sea, la tutela de la vida, integridad y, correlativamente, salud del sujeto, GABRIELLI, págs. 218 y 219; no compartiendo el criterio de identificar el modelo del buen padre de familia con el de buen médico, buen arquitecto o buen juez, tal y como verifica, p. ej., RUIZ VADILLO, *La responsabilidad...*, pág. 89.

61 Así, SAP de Zaragoza de 12-04-1996, Sección 1ª, PÉREZ LEGASA (FD 4º), «El médico tiene en todo momento que sujetarse a la *lex artis ad hoc*, es decir, “el criterio valorativo de un concreto acto médico ejecutado por un profesional de la medicina”, que está incluso por encima de normas y reglamentos, que marcan unos mínimos», postura secundada en el ámbito médico por GRACIA GUILLÉN, *Ética...*, págs. 50, 51 y 53, y sus seguidores (entre otros, MORLANS MOLINA, M., *Moral, deontología y bioética médicas*, pág. 16, «El ejercicio

STS de 27-05-2003, Sala 1ª, VILLAGÓMEZ RODIL, FD 1º, que aprecia infracción de la *lex artis (ad hoc)* expresando que «la actividad de diagnosticar, como la efectiva de sanar, han de prestarse con la aportación profesional más completa y entrega decidida, sin regateo de medios ni esfuerzos.... dado que la importancia de la salud humana así lo requiere y también lo impone, por lo que se incurre en responsabilidad, tanto contractual del artículo 1101, como extracontractual del 1902» (aludiéndose a la corriente doctrinal conocida como *unidad de culpa civil*)⁶².

A la luz de los dos aspectos enunciados de la *lex artis*, aceptamos identificar la misma con aquél conjunto de contenidos de naturaleza ética, jurídica y técnico-científica cuya observancia resulta exigible en el ejercicio de la actividad⁶³ y que aparece caracterizado por su variabilidad en atención a su lógica y necesaria acomodación al desarrollo de la ética, la ciencia y la técnica de la profesión —en constante evolución— a que se refiera⁶⁴.

II.2. Cometidos que desarrolla la *lex artis*

A tenor de lo descrito más arriba, podemos tratar de aglutinar las funciones que lleva a cabo la *lex artis* en cinco, que son:

1º. — Actúa como modelo al cual se recurre para apreciar la impericia o negligencia en el ejercicio profesional —extremo ya apuntado—.

profesional se mueve, pues, entre unas obligaciones de mínimos, que vienen impuestas y unas obligaciones de máximos que son libremente asumidas. Las obligaciones de mínimos son de ámbito público y de obligado cumplimiento para todos... Pero ya hemos dicho que el médico aspira a más»; NOVOA JURADO, A., *Ética médica*, págs. 38 y 39, «El profesional, por tanto, debe aspirar a la excelencia técnica como a la moral... Las leyes exigen un mínimo imprescindible que, en el caso del profesional de la medicina, resulta insuficiente para ejercerla como exige el servicio que ha de prestarse a la sociedad», o GÓMEZ RUBÍ, J. A., *Medicina y sociedad. Las razones de la bio-ética actual*, pág. 8 y 9).

62 Sobre tal *unidad* vid., p. ej., STS de 18-06-1998, Sala 1ª, FERNÁNDEZ-CID DE TEMES, FD 2º, con cita de otras; asimismo O'CALLAGHAN MUÑOZ, X., *Nuevas orientaciones jurisprudenciales en materia de responsabilidad civil médica*, págs. 7 y 8, sosteniendo que la responsabilidad contractual y extracontractual médica responde a «los mismos principios y a la misma realidad», poniendo como muestra el supuesto de un paciente que acude a un facultativo de la Seguridad Social «por la mañana, que le ordena un tratamiento y por la tarde acude a un médico de pago (medicina privada) el cual le receta el mismo tratamiento y el enfermo muere por tratarse de un tratamiento negligentemente previsto, ¿acaso la viuda deberá reclamar frente a ambos, bajo principios y normativa distintos?», para agregar que nuestra jurisprudencia mantiene una «unidad de principios, yuxtaposición de acciones, criticada dogmáticamente y aceptada pragmáticamente». Recientemente GALÁN, págs. 156 y ss., expresando el criterio contrario de YZQUIERDO.

63 En esta dirección OROZCO, pág. 511; contrario y partidario de una concepción mucho más restringida se muestra, p. ej., LÜTTGER, *Medicina y Derecho Penal*, pág. 135, que sólo distingue en el seno de la *lex artis* dos conjuntos de reglas, aquellas «que gozan de un “reconocimiento general” y las que todavía no lo han alcanzado. En esta última categoría se encuentran tanto las reglas sobre las que no hay unidad de pareceres en los círculos especializados, como aquellas que se basan en nuevos conocimientos y experiencias y que, por lo tanto, no han ingresado aún en la discusión científica», pero como reconoce el propio autor, «En la distinción de estas dos categorías en reglas que gozan de reconocimiento general y otras que no, se conecta una serie de consecuencias problemáticas en lo terminológico y dogmático que aquí no es imprescindible tratarlas».

64 Sobrando, de otra parte, insistir en que tal *lex artis* no es exclusiva de la esfera médica o sanitaria; así, la jurisprudencia alude a la *lex artis* en distintas ocasiones para enjuiciar la concreta conducta de un arquitecto, un abogado, incluso la de un conductor *profesional* de vehículo a motor, etc.

Así, en la esfera penal se ha discriminado entre la *culpa profesional* de la llamada *culpa del profesional*⁶⁵, caracterizándose la primera, entre otros extremos, por la vulneración de la aludida *lex* (acarreado una agravación, un plus de antijuridicidad) abarcando tanto la impericia (ausencia de los conocimientos necesarios para el ejercicio de la profesión) como la negligencia estrictamente profesional (se poseen tales conocimientos, pero por falta de atención o cuidado no se actualizan o aplican)⁶⁶. En cambio la segunda especie culposa (la *culpa del profesional*) comprendería la imprudencia o negligencia comunes definidas por su exclusión respecto de las anteriores, llegándose a defender que nos encontrábamos ante *culpa profesional* cuando el resultado —al que debe ir conectado por una relación causal inexcusable—⁶⁷ obedece a un acto profesional que sea en sí mismo imperito o negligente dentro de la estructura de la actividad que en cada caso corresponda, esto es, a una actuación incompatible con la profesión por grave vulneración de las reglas que aglutina la *lex artis*. Por ello, bajo la vigencia del anterior CP se podía distinguir, de una parte, la *culpa del profesional* en el ejercicio normal de su actividad y, de otra, la *culpa profesional* referida a una imprudencia, ineptitud o ignorancia de las reglas de la profesión —*ars*— bien porque tales conocimientos no se poseen o, poseyéndose, no se actualizan, bien porque la actuación choca frontalmente con un actuar adecuado a la actividad de que se trate. Así las cosas, la culpa o imprudencia *profesional* —a secas— implica un actuar incompatible con el normal ejercicio de la concreta actividad profesional en función de la impericia, ignorancia o inadecuación con las reglas

65 Diferenciación atribuida a una STS de la Sala de lo Penal, de 22-10-1958 (siendo ponente QUINTANO) corroborada por otra de 30-09-1959, a raíz de la cual «empezó a cuajarse la ya clásica distinción», JORGE BARREIRO, *La imprudencia profesional*, págs. 253 y 254, siendo tal separación muy criticada por parte de la doctrina, entre otros, por COBOS GÓMEZ DE LINARES.

66 Si bien RIZ, pág. 1, apunta que, en sustancia, el médico incurre en imprudencia o negligencia cuando infringe aquellas cautelas de la común experiencia, mientras que incurre en impericia cuando viola los dictámenes de la ciencia médica. Por su parte, al graduar los niveles de las faltas médicas, GISBERT CALABUIG, J. A., y GISBERT GRIFO, M. S., *Responsabilidad médica*, pág. 91, deslindan la falta leve —«que puede cometer cualquier médico»—, la grave —siendo sus causas la imprudencia y la impericia, resultando de «la inatención, imprevisión o inobservancia de las reglas fundamentales del arte médico»— y, finalmente, la gravísima identificada, en expresión de LACASSAGNE, con una «falta grosera... graves errores que se cometen como consecuencia de carecer de los conocimientos fundamentales que de la medicina debe poseer todo médico. Constituye la ignorancia *inexcusable* de los juristas».

67 Así, la reciente STS de 27-03-2004, Sala 1ª, GARCÍA VARELA, FJ 4º, no advierte trasgresión del art. 1902 CC «...pues la inevitabilidad e imprevisibilidad de dicha complicación cardiovascular y lo fulminante de sus efectos, cualquiera que fueran las precauciones adoptadas, impide calificar la conducta del Dr... como contraria la “*lex artis ad hoc*” y rompe el nexo de causalidad culposa que necesariamente ha de existir entre el daño y la acción u omisión negligente... porque esta Sala ha sentado que se basa en la doctrina jurisprudencial de la causalidad adecuada o suficiente para determinar la existencia de relación o enlace entre la acción u omisión —causa— y el daño o perjuicio resultante —efecto—, pero siempre termina afirmando que opta decididamente por soluciones o criterios que le permitan valorar en cada caso si el acto antecedente que se presente como causa tiene virtualidad suficiente para que del mismo se derive, como consecuencia necesaria, el efecto dañoso producido, y que la determinación del nexo causal debe inspirarse en la valoración de las condiciones o circunstancias que el buen sentido señale en cada caso como índice de responsabilidad, dentro del infinito encadenamiento de causas y efectos, con abstracción de todo exclusivismo doctrinal, pues, como se viene repitiendo con reiteración, si bien el artículo 1902 descansa en un principio básico culpabilista, no es permitido desconocer que la diligencia requerida comprende no sólo las prevenciones y cuidados reglamentarios, sino además todo lo que la prudencia imponga para prevenir el evento dañoso (por todas, SSTS de 3 de julio de 1998); y también que es causa eficiente para producir el resultado aquella que, aun concurriendo con otras, prepare, condicione o complete la acción de la causa última (entre otras, SSTS de 27 de enero de 1993 y 29 de diciembre de 2000)».

profesionales correspondientes⁶⁸ y, en particular, que en el caso específico de que se trate no se ha actuado conforme era esperable y exigible de su profesionalidad⁶⁹. No obstante, a raíz de la entrada en vigor del vigente CP se volvió a suscitar la conveniencia o no de mantener tal duplicidad culposa —*del profesional vs. profesional*— atendiendo tanto a la dificultad práctica que entraña la misma (dado que tan peligrosa puede ser la negligencia del experto como la impericia del iniciado), como a su dudosa justificación desde el punto de vista político-criminal, máxime cuando en sede de “Delitos contra las personas”⁷⁰ la redacción del art. 142.3 CP se refiere únicamente a “*cuando el homicidio fuere cometido por imprudencia profesional*” (no a “*cuando se produjere la muerte o lesiones...a consecuencia de impericia o de negligencia profesional*”, como se recogía en el párrafo 2º del art. 565 CP anterior), no distinguiéndose ahora tales términos⁷¹.

En el ámbito civil la impericia ha sido definida por BADOSA, «en su sentido más comprensivo, como la ignorancia por el deudor de unas determinadas reglas técnicas, que da lugar a la infracción del modelo de conducta profesional (pericia en sentido objetivo) asumido como debido para la obligación de la que es titular», constituyendo su sede las obligaciones nacidas del contrato y diferenciándose dos acepciones de impericia: la subjetiva como ignorancia inexcusable del deudor, y la objetiva como infracción del modelo profesional⁷². Paralelamente ATAZ alude, aún de forma mediata, a dicha caracterización de la *lex artis* cuando define al médico imperito como «aquél que no posea la suma de conocimientos y experiencias que en un determinado momento configuran el arte médico, y a los que se ha dado en llamar “reglas

68 STS de 27-05-1988, Sala 2ª, RUIZ VADILLO, FD 4º, con cita de otras muchas; sosteniéndose en STS de 14-12-1978, Sala de lo Penal, DÍAZ PALOS, FJ 3º, que «si hay algún caso claro de culpa profesional, referida a un específico oficio, es el presente, puesto que además de la imprudencia común, en su versión cuantitativa de grave o temeraria, hubo cualitativamente, aquella típica vulneración que, en la impericia profesional es la “*lex artis*” y en la negligencia profesional la infracción del especial deber, que configura la profesión del Ayudante técnico sanitario con título de Practicante; razones que llevan a estimar el recurso, del Ministerio Fiscal, a casar la sentencia de Instancia y a dictar otra que, apreciando expresamente la agravante de negligencia profesional del párrafo quinto del artículo 565 del Código Penal, imponga la consecuencia punible prevista para tal modalidad de culpa».

69 En términos similares JORGE BARREIRO, *La imprudencia...*, págs. 253 a 257, o MARTÍNEZ-PEREDA, *La responsabilidad...*, págs. 62 y 63, citando a DÍAZ PALOS y RODRÍGUEZ DEVESA, entendiendo este último como sinónimos los términos *impericia* y *negligencia profesional*; etc.

70 Rúbrica mantenida en los anteriores CP desde 1822 —a excepción de los de 1928 y 1932— que ha venido a sustituirse en el actual CP por la “Del homicidio y sus formas”.

71 De ahí que se haya expresado que «la imprudencia profesional sólo supone “un plus de antijuricidad consecutivo a la infracción de la *lex artis* y de las precauciones y cautelas más elementales, imperdonables e indisculpables a personas que, perteneciendo a una actividad profesional, deben tener unos conocimientos propios de una actividad profesional”. Quiere esto decir que la imprudencia profesional —sobre la base naturalmente de que la misma sea grave porque si no lo fuese desaparecería la misma entidad del delito— no debe sugerir una diferencia cualitativa sino sólo cuantitativa con respecto a la imprudencia que podemos llamar común, pues lo que la misma representa es un mayor contenido de injusto y un más intenso reproche social en tanto la capacitación oficial para determinadas actividades sitúa al profesional en condiciones de crear riesgos especialmente sensibles para determinados bienes jurídicos y proyecta consiguientemente sobre ellos normas sociales de cuidado particularmente exigentes», STS de 23-10-2001, Sala 2ª, JIMÉNEZ VILLAREJO, FJ 7º, con mención de otras. Ello no empece para que se siga acudiendo a la discriminación aludida a fin de fijar los términos de los debates, así, p. ej., FJ 1º, párrafo 2º, SAP de Murcia de 01-03-2000, Sección 4ª, JOVER COY.

72 *La diligencia...*, págs. 802 y 803, de manera que la impericia subjetiva es fundamento de responsabilidad por los daños que resultan de la objetiva, siendo esta última la causa material de los daños.

del arte”»⁷³, concibiendo la impericia como una especie de *culpa lata*, esto es, una culpa inexcusable o «un no saber lo que se debe saber, imperdonable en un profesional» (impericia subjetiva o ignorancia), ya que por el mero hecho de comprometerse el médico a la realización de un acto concreto (inserto, en su caso, en el marco de su especialidad) recae sobre él una presunción de pericia tal que si la desvirtúa defrauda, lógicamente, la confianza depositada vulnerando a todas luces, en nuestra opinión, el principio de buena fe del deudor (enfermo) al observar una conducta susceptible de calificarse de desleal, de lo que derivará también responsabilidad por la no sujeción al modelo de conducta jurídicamente exigible (en nuestro caso al del *buen médico*, al incurrir en impericia objetiva)⁷⁴. En suma, de lo dicho se desprende que la *lex artis* bien puede concebirse como elemento normativo de la imprudencia/negligencia en el obrar profesional que permite valorar *cuándo* una conducta es calificable de imperita⁷⁵ al actuar a modo de patrón objetivo de la actuación médica que viene definido, entre otros elementos, por la titulación profesional, la especialidad y práctica, así como por el grado evolutivo de la ciencia médica en la cuestión de que se trate⁷⁶. En esta dirección, además de la

73 Págs. 279 y 280, señalando que en la esfera de la responsabilidad criminal, pág. 282, la impericia profesional supone una agravante y siempre es constitutiva de incumplimiento. Alude RUIZ VADILLO, págs. 67 y 68, a la progresiva aproximación de la responsabilidad civil contractual y extracontractual «al responder a un principio común de derecho y a la misma finalidad reparadora», a cuyo lado hay que situar la responsabilidad penal cuya distinción «de la civil es clara, teóricamente, no en la práctica».

74 Esta postura viene a coincidir, en esencia, con la mantenida por la jurisprudencia penal, así, p. ej., en STS de 26-06-1980, Sala de lo Penal, LATOUR BROTONS se declara «Que el otorgamiento de un título profesional de acuerdo con la normativa docente y académica, crea, indudablemente, una presunción de competencia que encuentra su fase negativa en la impericia, entendiéndose por tal la incapacidad técnica para el ejercicio de la profesión de que se trate, y esa impericia tanto puede encontrar su fundamento causal en la ignorancia o en la defectuosa ejecución del acto requerido por la “*lex artis*”, pudiendo así distinguirse entre la culpa del profesional que al fin y al cabo no es más que la imprudencia o negligencia comunes cometida por el profesional en el ejercicio de su arte u oficio y la culpa propiamente profesional, que descansa en la impericia» (FJ 5º). Véase igualmente LUZÓN CUESTA, J. M., *Compendio de Derecho penal. Parte General*, pág. 203, diferenciando tanto la culpa *del profesional* (imprudencia o negligencia comunes cometida por el profesional en el ejercicio de su arte, oficio o profesión) y la culpa propiamente *profesional* («que descansa en una impericia crasa por vulneración de la *lex artis* o por carencia de aptitud»), aunque reconoce este autor que los lindes entre ambas son indecisos y confusos. Al respecto, puede traerse a colación el art. 19 CED, que ordena al médico abstenerse de actos que sobrepasen su capacidad, en cuyo caso “*propondrá que se recurra a otro compañero competente en la materia*”. 2. *Si un médico observara que por razón de edad, enfermedad u otras causas, se deteriora su capacidad de juicio o su habilidad técnica, deberá pedir inmediatamente consejo a algún compañero de su absoluta confianza para que le ayude a decidir si debe suspender o modificar temporal o definitivamente su actividad profesional*. 3. *Si el médico no fuera consciente de tales deficiencias y éstas fueran advertidas por otro compañero, éste está obligado a comunicárselo y, en caso necesario, lo pondrá en conocimiento del Colegio de Médicos, de forma objetiva y con la debida discreción. No supone esta actuación faltar al deber de confraternidad, porque el bien de los pacientes ha de ser siempre prioritario*”.

75 Se expresa en STS de 26-02-2001, Sala 2ª, RAMOS GANCEDO, FJ 3º: «La agresión física que soporta el cuerpo de una persona sometida a una intervención quirúrgica supone un objetivo y real quebranto de la integridad corporal. Por ello mismo, la antijuridicidad de tal acción quedará excluida como elemento consustancial de todo hecho delictivo siempre que tal agresión a la incolumidad corporal protegida constitucional y penalmente, haya tenido lugar con observancia de las normas que configuran la “*lex artis*” que debe regir la actuación del sujeto activo, de suerte que cuando la intervención traumática y agresiva que sufre el ser humano se produce no sólo de espaldas a la “*lex artis*”, sino en oposición frontal a la misma, la antijuridicidad de la acción aparece patente y, consecuentemente, el reproche penal si en el hecho concurren los demás requisitos que configuran el tipo. Que en el supuesto analizado los acusados actuaron con absoluta omisión del mínimo deber de cuidado a que obliga la “*lex artis*” a la que debían haber ajustado su actuación, es algo que no admite la menor duda...»

76 Todo lo cual, en su conjunto, desvelará las pautas de la conducta a seguir por el profesional sanitario en el cumplimiento de sus obligaciones.

genérica previsión contenida en el art. 34.c) de la Ley 16/2003, de 28 de mayo, de cohesión y calidad del SNS⁷⁷, la LOPS plasma repetidas veces el derecho/deber que atañe a los sanitarios, en general, relativo a una formación profesional actualizada y continua pudiéndose citar, además del art. 5.1, su Título II (“De la formación de los profesionales sanitarios”, arts. 12 y ss.) o art. 41.3 (referido al ejercicio privado).

2ª. — Como imperativo de conducta profesional, esto es, deber principal a que debe atender el profesional, tal y como lo concibe la totalidad de la jurisprudencia (sea una u otra cosa lo que entienda, en momentos distintos, por *lex artis*), subrayándose su carácter mudable. En esta dirección, se aduce que el desempeño de actividades sanitarias por parte de los facultativos y técnicos correspondientes «exige una cuidadosa atención a la *lex artis* en la que, sin embargo, no se pueden sentar reglas preventivas absolutas, dado el constante avance de la ciencia, la variedad de tratamientos al alcance del profesional y el diverso factor humano sobre el que actúa, que obliga a métodos y atenciones diferentes»⁷⁸.

3ª. — Como requisito o presupuesto cuya inobservancia o incumplimiento dará lugar a la correspondiente responsabilidad (jurídica o, incluso, moral)⁷⁹ del profesional de que se trate y, en su caso, de la entidad pública o privada a la que quede adscrito —lo cual no viene a ser sino una derivación del anterior carácter—⁸⁰, pudiéndose señalar que la *lex artis* no verifica distinguos en cuanto a órdenes jurisdiccionales se refiere, obviando el tradicional, polémico y persistente conflicto competencial.

En el orden civil tradicionalmente se viene poniendo el acento en que la obligación, contractual o no, del médico y del sanitario no es la de lograr, con carácter general, la recuperación o sanidad del enfermo (obligación de resultado) sino la de proporcionarle todos los

77 Previendo, para formar y desarrollar la competencia técnica de los profesionales a fin de orientarlos a la mejora de la calidad del SNS, una revisión permanente “de las enseñanzas y de la metodología educativa en el campo sanitario, para la mejor adecuación de los conocimientos profesionales a la evolución científica y técnica y a las necesidades sanitarias de la población”, norma que ha sido desarrollada por RD 1277/2003, de 10-10.

78 Entre otras muchas, STS de 14-02-1991, Sala 2ª, DE VEGA RUIZ, 3er apartado de su FJ 2º, imperativo al cual se refiere también el mentado art. 4 del Convenio de Oviedo.

79 De ahí que, en sede de responsabilidad civil y dentro del perímetro de la relación médico-paciente, haya sido destacado que el primero responderá por una posible vulneración del deber de respeto a la integridad —física o moral— que el segundo merece siempre y cuando el profesional no lleve a cabo un uso razonable «de los medios casi portentosos que la ciencia y la técnica ponen hoy en manos de los médicos; con lo que los deberes de corrección y buena fe en el comportamiento del profesional adquieren un valor decisivo», ROCA JUAN y ATAZ LÓPEZ, *Problemas...*, págs. 4 a 16, tras deslindar previamente la responsabilidad *moral* —en la cual «uno se considera moralmente responsable cuando ante Dios, si se es creyente, o ante la propia conciencia, se debe responder de un acto u omisión»— de la responsabilidad *jurídica* —donde aparece como «jurídicamente responsable» el que origine un daño, exigiendo una acción u omisión productora de un perjuicio que afecta, bien a la sociedad en abstracto, bien a una persona concreta, bien a una y otra simultáneamente, diferenciando, dentro de esta última, únicamente la penal y la civil—, añadiéndose que de la infracción de tales deberes o de la buena fe emergerá «un derecho subjetivo a la reparación, compensación o a la satisfacción», por lo cual la actuación del médico queda ubicada en el art. 1902 CC, persiguiéndose reparar el posible daño.

80 Al respecto, el propio PENNEAU, *La responsabilité du...*, págs. 22 y 23, dice «il est certain que le médecin qui se conforme à une règle de l’art ne comment pas de faute, car il se conduit comme se serait conduit le standard de référence»; expresando, a la inversa, que «le médecin qui ne se conforme pas à une règle de l’art commet une faute, si elle est exacte d’une manière générale».

cuidados que requiera según el estado de la ciencia (obligación de medios)⁸¹ «sin que opere la inversión de la carga de la prueba, admitida por esta Sala para los daños de otro origen, estando, por tanto, a cargo del paciente la prueba de la culpa o negligencia correspondiente⁸², en el sentido de que ha de dejar plenamente acreditado en el proceso que el acto médico o quirúrgico enjuiciado fue realizado con infracción o no sujeción a las técnicas médicas o científicas exigibles para el mismo (*lex artis ad hoc*)»⁸³.

Respecto de una eventual responsabilidad penal, se mantiene que «la alta consideración que la Medicina y la clase médica merecen por la transcendencia individual y social de su tarea y los sacrificios, muchas veces inmensos, que su correcto ejercicio imponen, hay que poner de relieve que la imprudencia nace cuando el tratamiento médico o quirúrgico incide en comportamientos descuidados, de abandono y de omisión del cuidado exigible, atendidas las circunstancias del lugar, tiempo, personas, naturaleza de la lesión o enfermedad, que olvidando la “*lex artis*” conduzcan a resultados lesivos para las personas... el estado actual de la doctrina jurisprudencial relativa a este tipo de imprudencia (la médica) puede resumirse en los siguientes puntos: a) La no incriminación, vía delito o falta, de la imprudencia en función

81 En sede de responsabilidad *patrimonial* de la Administración, paralelamente a lo recogido por la jurisprudencia civil, se subraya que «en las reclamaciones derivadas de la actuación médica o sanitaria no resulta suficiente la existencia de una lesión (que llevaría la responsabilidad objetiva más allá de los límites de lo razonable), sino que es preciso acudir al criterio de la *Lex Artis* como modo de determinar cual es la actuación médica correcta, independientemente del resultado producido en la salud o en la vida del enfermo ya que no es le es posible ni a la ciencia ni a la Administración garantizar, en todo caso, la sanidad o la salud del paciente. Así pues, solo en el caso de que se produzca una infracción de dicha *lex artis* respondería la Administración de los daños causados; en caso contrario, dichos perjuicios no son imputables a la Administración y no tendrían la consideración de antijurídicos por lo que deberían ser soportados por el perjudicado» (SAN de 23-07-1999, Sala de lo Contencioso-administrativo, Sección 4ª, GUERRERO ZAPLANA, FJ 3º).

82 En contra, ALBALADEJO, M., *La prueba de la culpa en la responsabilidad por acto ilícito*, con base en el art. 1183 CC, señalando que «sin culpa no hay responsabilidad, pero probado todo lo demás, la culpa del autor del hecho dañoso, se presume. Esto es así desde que se dictó el Código, hace ya casi siglo y cuarto, pero nunca lo ha entendido el Tribunal Supremo»; prosiguiendo que aunque las sentencias declaren que en materia de daños por servicios médicos «no se debe invertir la carga de la prueba de la culpa del médico, sino que ésta ha de probarla el enfermo, realmente lo que se quiere decir es que pruebe el enfermo que hubo hecho dañoso (cuya prueba del hecho, como sabemos, corresponde al que sufre el daño), hecho dañoso consistente, por ejemplo, en la operación quirúrgica mal hecha (te van a quitar las amígdalas y te degüellan) o en el diagnóstico impreciso (con una radiografía en la que el menos experto ve un cáncer de caballo, te diagnostican una ligera bronquitis), o en el tratamiento erróneo (te prescriben una medicación totalmente inadecuada para el caso). Así que la prueba de la culpa que se pide al enfermo es de la culpa en el sentido de autoría, o sea de ser el autor del hecho dañoso, pues se es culpable de él en la aceptación de haber realizado la operación mal hecha o dado el diagnóstico impreciso o prescrito el tratamiento erróneo. Con lo que probada la culpa en el sentido de autoría (ya que en el sentido de ser su autor, se dice que de lo hecho por quien lo hizo es culpable el que lo hizo), queda fuera el tema de la culpa en el sentido de haber obrado sin diligencia. Y esa falta de diligencia, esa culpa, se presume en el autor del acto dañoso, sin tener que probarla el enfermo. Y al médico le cabe si puede, probar que no es culpable (por ejemplo, porque le dieron unas radiografías equivocadas o unos análisis mal hechos)», para concluir que: «con sólo el Código Civil, nos arreglamos en eso de la presunción que establece de que el que daña por acto ilícito se presume que obró por su culpa. Y no hay que hacer caso para nada ni a la teoría del Tribunal Supremo de la llamada inversión de la carga de la prueba, ni a lo que dice de que en los daños por acto médico la culpa la debe probar el enfermo. O sea, que hagan Uds. caso al Código, y no a la jurisprudencia». Sobre el *onus probandi* y su (im)posible *inversión* volvemos más adelante.

83 Por todas, SSTs de 08-09-1998, Sala 1ª, GONZÁLEZ POVEDA, FD 2º, o de 23-03-2001, misma Sala y ponente, FJ 1º; no obstante esta doctrina viene a ser cuestionada por otro sector jurisprudencial y doctrinal que preconiza una tendencia irremisible hacia la responsabilidad objetiva del médico, defensor de la cual se muestra O'CALLAGHAN, págs. 1 a 3.

de un error científico o del diagnóstico equivocado, cuando se hayan cumplido en el reconocimiento las normas de la *lex artis*, salvo cuando por su propia categoría o entidad cualitativa cuantitativa resulten de extrema gravedad...»⁸⁴.

4ª.— Como contenido objetivo vinculante incorporado tanto a la relación extracontractual como, en su caso, contractual a virtud del art. 1258 CC, atendiendo a que dicho precepto no establece un orden de prelación⁸⁵ e «impone la atribución de responsabilidad (“los contratos obligan al cumplimiento”) y no han de excluirse las consecuencias debidas al “incumplimiento culpable por omisión del deber exigido por el tenor de la obligación y de las reglas —*lex artis*— de toda buena construcción”»⁸⁶.

5ª.— Como norma de complemento a la cual las normas en blanco pueden remitir (otra vez, el art. 4 de la Convención de Oviedo) así como, simultáneamente (dada su indefinido contenido e inconcreción), como propia normativa en blanco a la que acudir a fin de examinar si la conducta del profesional ha observado tal *lex*. De ahí que se afirme también que el recurso a las *leges artium* (como parámetro de definición de la conducta exigible del profesional) no comporta, en efecto, una plena estandarización de la conducta misma, puesto que la relación entre discrecionalidad del profesional y observancia de las reglas no se presenta nunca como un dato constante e inmutable, variando bastante según las profesiones, los tipos de prestación, el bien o interés sobre los que se destina e incide la actividad y el estado de los conocimientos⁸⁷. En consecuencia, ante la carencia de una determinada normativa, «ciertas conductas biomédicas dependerán... exclusivamente de los juicios morales del profesional responsable, pero no por ello se desenganchan del ordenamiento vigente»⁸⁸.

Hasta aquí la anchurosa acepción de *lex artis* que sostenemos, sin perjuicio de admitir que ha sido identificada a veces, desde una más restringida perspectiva, únicamente con aquellas reglas técnicas, científicas o de ambos tipos por las que debe regirse una actuación profesional para que sea calificada de correcta (concepción que se ubicaría en el segundo de los aspectos señalados), asimilándose entonces a expresiones como pericia, buena *praxis*, aptitud

84 STS de 29-02-1996, Sala 2ª, PUERTA LUIS, FJ 3º.

85 Nuevamente ROCA GUILLAMÓN, *Comentarios...*, págs. 461 y 462.

86 STS de 20-03-1991, Sala 1ª, ORTEGA TORRES, 5º FD, *in fine*, relativa a incumplimiento contractual ajeno a la profesión médica pero aplicable a ésta (desestima recursos formulados por un arquitecto y la aseguradora, condenados en segunda instancia, al abono de indemnización por daños y perjuicios).

87 GABRIELLI, pág. 229; manifestando que esta incidencia de las reglas técnicas es mayor en la profesión médica y, por aquella construcción, aparece más limitada en aquellas otras legales y financieras; pero también en un sector como el de la responsabilidad médica, el espacio reservado a la discrecionalidad podrá ser más amplio en el caso de que el estado de los conocimientos impliquen una pluralidad de estrategias alternativas. Así, la jurisprudencia italiana reconoce al profesional un amplio margen valorativo que viene a sustituir el «*trait d'union*» entre la regla *Codificada* y el caso concreto, conservando el profesional, con respecto a este último, una discrecionalidad dentro de cierto límite incuestionable.

88 MARTÍN MATEO, R., *Bioética y Derecho*, pág. 162; pudiendo citarse también la SAP de Zaragoza de 12-04-1996, Sección 1ª, PÉREZ LEGASA (FD 4º) que declara «La mal *praxis* supone una quiebra de lo que hay que hacer en cada caso concreto, un apartarse del buen hacer, una desviación o viciamiento del acto médico en particular. La buena *praxis* en una exploración médica... supone, en primer lugar, una exquisita delicadeza, para no herir la sensibilidad del explorado, y procurar que esté tranquilo y colaborador. El enfermo no debe desvestirse en presencia del médico, debiendo estar ayudado en el caso de mujeres, por enfermera o auxiliar; se deben ir exponiendo solamente las zonas a explorar, evitando una desnudez total prolongada e innecesaria; siempre salvando el pudor natural implícito en la condición humana de tradición cultural occidental».

profesional u otras de análogo contenido, perviviendo un denominador común en estas estrechas concepciones y es que vienen a coincidir en que a ella queda sujeta la práctica de la Medicina, por lo que cabría plantearse si en esta práctica sólo cabe hablar de *lex artis* ceñida al tratamiento o acto médico determinado que consideremos en su solo aspecto científico-técnico o, por el contrario, también cabría incluir en la misma los denominados deberes profesionales, discutida cuestión con la cual pondremos punto y final a este apartado.

II.3. Los deberes profesionales, ¿están incorporados en la *lex artis*?

Dicha interrogación se puede contestar de modo diverso según el concepto más o menos amplio de *lex artis* que se acoja. Por nuestra parte, nos decantamos por una extensa noción de *lex artis* cuya observancia constituye la obligación primaria para el médico⁸⁹ ubicándose en la misma, anticipamos, los restantes deberes profesionales (sean ético-morales, jurídicos o técnico-científicos).

En contra de nuestra postura podemos citar, p. ej., a ATAZ cuando al abordar la *culpa médica*⁹⁰ conviene en clasificarla, con SAVATIER, en tres categorías: 1ª) Por omisión de la prudencia común, la cual no guarda especial relación con la profesión a que nos refiramos (poniendo como muestra el citado profesor la caída del enfermo de la mesa de operaciones); 2ª) Por omisión o desconocimiento de la técnica médica o «reglas del arte» (lo que coincidiría, en el ámbito penal, con la *culpa profesional* ya referida, esto es, con imprudencia, ineptitud o ignorancia de las reglas profesionales) y, finalmente, 3ª) Por actos contrarios al humanismo médico, esto es, a la trasgresión de los llamados «deberes generales» derivados de la actividad profesional médica y, por tanto, de la presunción de confianza de que se reviste el «Ministerio Médico»⁹¹. Esta disociación entre *lex artis* y deberes profesionales ha venido siendo sostenida en diversos pronunciamientos de la Sala 1ª de nuestro Alto Tribunal al expresarse, p. ej., que «el motivo no puede prosperar en los supuestos de responsabilidad civil por infracción de deberes profesionales o de la “*lex artis*”, casos de contratos de arquitectos, médicos o de otros arrendamientos de servicios, en que no es de generalidad aplicación de inversión de la carga de la prueba»⁹² o, cuando al intentar amontonar los deberes integrantes de la obligación de medios que incumbe al facultativo en el ámbito de la llamada medicina *curativa*, se deslinda la *lex artis ad hoc*, de una parte (identificándola con el uso de «cuantos remedios conozca la ciencia médica y estén a disposición del médico en el lugar en que se produce el tratamiento») y, de otra, lo que conforman incuestionables deberes profesionales

89 En esta dirección, pareciendo acoger un criterio ascendente, el art. 11.3 LBAP-DOID cuando prohíbe aplicar las llamadas “*instrucciones previas contrarias al ordenamiento jurídico, a la “lex artis”...*”.

90 Págs. 294 a 301; definiéndose la misma, pág. 290, en sentido amplio como «infracción por parte del médico o cirujano de algún deber propio de su profesión y más concretamente del deber de actuar con la diligencia objetivamente exigida por la naturaleza del acto médico que se ejecuta, según las circunstancias de las personas, del tiempo y del lugar»; o más brevemente, pág. 294, como «infracción por parte del facultativo de un deber propio de su profesión que debía conocer y tenía la posibilidad de observar».

91 Englobándose aquí los más relevantes de la deontología médica, tales como los relativos al secreto o a la información, dando la impresión que para este autor dichos deberes no forman parte integrante de la *lex artis* analizada. Como bien expresa ROCA JUAN, en el prólogo referido, pág. 11, «puede que tales deberes profesionales se resuman en uno solo: atender y cuidar según un leal saber y entender, con independencia del que logre, o no, sanar al paciente».

92 STS de 24-05-1990, MARINA MARTÍNEZ-PARDO, con mención de S. de 16-10-1989.

como el de previa información al enfermo o, en su caso, a sus familiares, la continuación del tratamiento hasta que sea posible dar de alta al paciente, etc.⁹³. Frente a la concepción que sostenemos también se alza parte de la doctrina penal, tal es el caso de LÜTTGER⁹⁴ o, en nuestro país, ROMEO CASABONA y JORGE BARREIRO al diferenciar entre indicación terapéutica y *lex artis* con base en la propia doctrina germana⁹⁵, considerando este último que nuestro Alto Tribunal sólo concibe la impericia o negligencia *profesionales* como atinentes al solo incumplimiento de conocimientos técnicos⁹⁶.

Pese a tales respetables pareceres — reiteramos — la expresión *lex artis* posee un mayor contenido al descrito no reduciéndose tan solo al estricto de los conocimientos técnico-científicos y las diversas alternativas que ofrecen, sino que en ella encontraría cobijo también la misma deontología profesional que, en buena medida, refleja la moral o *boni mores* del profesional⁹⁷ y,

93 Al respecto, SSTS de la Sala 1ª, de 25-04-1994, ALBÁCAR LÓPEZ, FJ 3º, o de 08-09-2003, ALMAGRO NOSETE.

94 Págs. 118 a 138, que siguiendo a ENGISCH distingue *indicación médica* («El presupuesto de la justificación de una intervención en la integridad corporal de un paciente... es que tal intervención sea médicamente indicada... cuando, según los conocimientos y las experiencias médicas, sean el único o el mejor medio para mantener la vida del paciente o para restablecer su salud. Se trata de ponderación de intereses... La indicación médica, por lo tanto, es un pronóstico... La esencia de la indicación médica que da lugar al pronóstico sólo puede ser, por lo tanto, la de una apreciación o estima... implica una producción técnico-espiritual que todo médico debe llevar a cabo según sus capacidades y conocimientos») y *legis artis*.

95 Vid., p. ej., JORGE BARREIRO, *Jurisprudencia...*, págs. 72 y 73, según el cual indicación terapéutica y *lex artis* se relacionan, pero son distintos: la primera «consiste, fundamentalmente, en una tarea de valoración, de ponderación de los beneficios y riesgos objetivamente previsibles para la salud del paciente, que puede entrañar la aplicación de una u otra medida terapéutica; mientras que la *lex artis* se trata de, una vez emitido ese juicio, aplicar adecuada y correctamente por parte del facultativo el tratamiento indicado. La indicación responde, pues, al sí del tratamiento... mientras que la *lex artis* se refiere al cómo del tratamiento»; no obstante el propio autor alude a la discusión doctrinal mantenida acerca de si la *lex artis* es aplicable a toda la actividad médica — postura que mantene-mos — o sólo a algunos apartados del ejercicio profesional.

96 *La imprudencia...*, págs. 255 y 256, «En todo caso, se está refiriendo (el Tribunal Supremo), como puede apreciarse, al incumplimiento de normas técnicas de la profesión», concluyendo inadecuado este criterio, por parte de la jurisprudencia, para diferenciar la negligencia común de la profesional; afirmación que, de otro lado, la jurisprudencia de la propia Sala 2ª no dudó en desvirtuar cuando, en relación con el art. 565 CP anterior, deslindaba la impericia profesional de la negligencia del mismo tipo en atención a que mientras que la primera conllevaba una vulneración de la *lex artis*, la segunda sólo implicaba infracción de la llamada *lex functionis*, esto es, de los deberes inherentes a la profesión — o deberes *ex officio* — viniendo así a introducirse, al menos terminológicamente, otro parámetro o estándar jurídico para el enjuiciamiento criminal del obrar profesional. Bajo tal óptica, cabe traer a colación SSTS de 07-06-1983, Sala 2ª, GÓMEZ DE LIAÑO COBALEDA (7º Considerando) o de 19-12-1983, propia Sala y ponente, cuyo Considerando 2º, con cita de otras, expresa que «a efectos de penalidad, el párr. 5.º art. 565 CP, cabe distinguir la impericia o negligencia profesional, como agravante específica, en cuanto que se establece que, en los casos de muerte o lesiones graves concurriendo una u otra, se impondrán en su grado máximo las penas señaladas en este artículo, habiendo establecido la doctrina de esta Sala, (SS 29 Ene., 7 Jun. y 23 Oct. 1983, entre otras), que la impericia descansa en una actuación con ausencia del conocimiento de las reglas que rigen la actividad en la que se realiza la conducta, por lo que se ha dicho que existe una vulneración de la *lex artis* y que la negligencia profesional tiene su apoyo en la infracción de los deberes que son inherentes a la profesión, por lo que la violación recae, de modo primordial, sobre los deberes que exige la actividad que se desempeña por razón del cargo, originándose la vulneración de la *lex functionis*».

97 Lo que se llega a suscitar el propio LÜTTGER, pág. 120, «No cabe ninguna duda que los conocimientos científicos y la experiencia práctica de la medicina son la base de la indicación médica. Lo que se discute, sin embargo, es si fuera de ello es necesario tomar en cuenta también los “principios de conciencia” del médico, es decir, las máximas de la ética profesional... hay que admitir que el Derecho Penal ocasionalmente recurre a criterios extrajurídicos como, por ejemplo, la contrariedad a la moral».

por ende, la triple clasificación acogida por ATAZ respecto de la *culpa médica*, sería susceptible de reducirse a las dos primeras que enuncia (coincidentes, *in substantia*, con las anteriormente mentadas *culpa del profesional* y *culpa profesional*, respectivamente, si bien éstas se suelen ubicar en la esfera penal y aquéllas en la civil)⁹⁸. Ello, además, podría venir avalado por una posible y exigua paradoja: Si deberes de los médicos tales como el de información (y, por mor de éste, la obligación de documentación —*die ärztliche Dokumentationspflicht*—)⁹⁹, el de guardar secreto o aquél otro de recabar el previo consentimiento al paciente respecto del acto o tratamiento propuesto son calificados, en repetidas ocasiones, de deberes *ex officio*, ello no significa otra cosa que le vienen impuestos, por regla general, a aquéllos objetivamente por razón de la profesión a que están dedicados, esto es, se configuran como deberes integrantes de aquél contenido esencial, libre de cualquier tipo de interferencia que no provenga de la profesión misma y cuya auténtica naturaleza no es otra que la de constituir deberes accesorios de protección (*Schutzpflichten*) de la persona del paciente derivados del longevo y amplísimo principio de la *bona fide*¹⁰⁰, en consecuencia, componentes de la *lex artis* a que se sujetan los galenos

98 ATAZ, pág. 289, citando a QUINTANO, reconoce que no es tanto la esencia de lo culposo lo que difiere en ambas esferas (civil y penal), «como su modo de manifestarse al exterior y, sobre todo, de ser valorado jurídicamente»; pues mientras que en el ámbito civil la valoración se lleva a cabo conforme a un parámetro objetivo y abstracto, en el orden penal la imprudencia se valora siempre de modo personal «buscando un reproche concreto a la acción»; señalando GONZÁLEZ MORÁN, L., *La responsabilidad civil del médico*, pág. 13, que lo común a los delitos y faltas y a los denominados ilícitos civiles es que son fuente de obligaciones —*ex art. 1089 CC*— «no porque antes de la comisión del delito (acción u omisión) o de incurrir en una conducta en que intervenga cualquier género de culpa o negligencia existiera, en principio, obligación alguna inter partes, sino porque son tales comportamientos dañosos los que generan la obligación resarcitoria»; también acerca de la distinción ilícito penal *versus* ilícito civil puede consultarse COBACHO GÓMEZ, J. A., *Comentarios al Código Penal*, tomo IV, págs. 166 a 168, señalando que los arts. 1092 (referido al ilícito penal) y 1093 CC (relativo al ilícito civil) valen para desarrollar al mencionado art. 1089, concluyendo, por tanto, que tales preceptos del CC «sirven para determinar las normas aplicables a los delitos o faltas y a los ilícitos civiles».

99 Deber jurisprudencialmente reconocido por el Tribunal Federal Superior alemán que constituye manifestación de la obligación de informar que pesa sobre el médico, «(deber accesorio del deber de prestación), que se extiende al diagnóstico, la terapia y sus efectos. El principio de la *Waffengleichheit* exige que el médico haga posible al enfermo la prueba indiciaria a través de la diligente redacción de los actos clínicos», vid. CABANILLAS SÁNCHEZ, A., *La responsabilidad por infracción de los deberes profesionales o de "lex artis" y la carga de la prueba*, pág. 911, con cita de WASENBURG, SCHMIDT y MERTENS, siendo, *per se*, suficiente ilustrativo el título del trabajo de tal profesor en conexión con el interrogante suscitado en el presente apartado; también LLAMAS, *Responsabilidad...*, pág. 315, señalando que el principio de *Waffengleichheit* «exige del médico una precisa y especial diligencia en el cumplimiento de su deber de información».

100 En efecto, no suponen sino deberes accesorios de protección del enfermo, puesto que en toda obligación es dable discriminar, de una parte, un deber de prestación (principal o primario) propio de la posición jurídica pasiva (deudor/facultativo) tendente a realizar el interés a la prestación (servicios médicos que viene a conformar, por regla general, la obligación de medios que el médico asume) del sujeto activo (acreedor/paciente), así como determinados deberes de protección (auxiliares, complementarios, de seguridad o accesorios) que aparecen impuestos a ambas partes (acreedor y deudor) encauzados a satisfacer el interés de cada una a proteger la propia persona y las cosas de hipotéticos eventos lesivos dentro de la relación contractual que, en su caso, pudiere darse entre el médico y el paciente (resultando lógico que el enfermo conozca o adquiera un juicio de valor sobre aquello que va a aceptar y a lo que voluntariamente se va a someter, máxime si atendemos al *intuitus personae*, caracterizador otrora de tal vínculo y que tan desprestigiado aparece hoy en día); véase PRINCIGALLI, pág. 193, con cita del art. 1176.2º del CC italiano —es «più corretto ricondurre alla buona fede tutti i doveri del medico, doveri che devono essere osservati con la diligenza richiesta dalla natura dell'attività esercitata»—; ALONSO, págs. 40 y 41, «mejor será pensar que el médico... se obliga a una serie de deberes profesionales que acompañan a su obligación de procurar la curación, y que constituyen deberes auxiliares básicos. Verdaderos deberes de protección integrantes de la relación médico-enfermo (*Schutzpflichten*) o de conducta (*Verhaltenspflichten*), según la técnica alemana que contribuyen al exacto

cuando desempeñan su profesión, componentes, en definitiva, de las reglas a observar en sus relaciones con los enfermos¹⁰¹.

Desde este prisma la Sala 2ª, en STS de 10-03-1959, ya definía la *lex artis* como aquél conjunto de las reglas más elementales de la deontología médica¹⁰², por ende, la deontología (y con ella el deber de guardar secreto o el de información) se contiene igualmente dentro de la *lex artis*; postura que acogen también, entre otros, FERNÁNDEZ HIERRO¹⁰³ o CARRASCO GÓMEZ¹⁰⁴. Por otro lado, la inclusión y observancia de estos deberes profesionales —*ex officio*— en el marco de la *lex artis*, en particular de la *lex artis ad hoc*, viene siendo la postura mantenida en diferentes resoluciones¹⁰⁵, sin perjuicio de reconocer que en otras no ocu-

cumplimiento del deber de prestación (*Leistungspflicht*) médico, y tratar de evitar al paciente daños o riesgos a su persona o a su integridad física y moral», agregando el propio autor, pág. 42, que resulta indudable que el deber de informar al enfermo «emana de la buena fe, como principio general del Derecho (art. 7.1 CC) y como fuente de especiales deberes integrantes del contrato (art. 1258 CC)»; también LLAMAS, *La...*, pág. 166. Tales deberes accesorios son clasificados por ATAZ —con SAVATIER— en dos grupos; de una parte, obligaciones tendentes a asegurar la cooperación del enfermo (aclarar, aconsejar y no actuar en ciertos casos más que con el consentimiento de éste) y, de otra, en obligaciones que no son esenciales de los miembros de las profesiones liberales (conservar el secreto profesional, respetar la verdad, la legalidad y la vida de los clientes); calificación esta última —*no esencialidad* de tales deberes— que parece insostenible en el marco de la Medicina actual desde el momento en que se positivizan y son empleados como auténticas armas jurídicas frente a las que se reputan *agresiones*, físicas o morales, *médicas*, expresándose, p. ej., que «Hoy no se concibe en efecto la medicina sin el consentimiento informado del paciente» (SAP de Barcelona de 05-01-1998, Sección 16ª, ZAPATA CAMACHO, 2º FD).

101 Como apunta YZQUIERDO, *La...*, págs. 238 y 239, en la relación contractual de servicios profesionales concurren más obligaciones «de las que componen la prestación *stricto sensu*», dado que los deberes de corrección y buena fe, aún teniendo diferente alcance en cada tipo contractual, resultan ser de «máxima intensidad en las relaciones que implican una particular confianza, pues es en ellas donde la buena fe se potencia en un deber de fidelidad».

102 Aludida por PORTERO GARCÍA, L., *Aspectos jurídicos del consentimiento informado*, pág. 149.

103 Pág. 204, estimando insertas en el concepto de *lex artis* tanto las normas deontológicas «aprobadas en general por los Colegios profesionales u organización médica colegial, como los usos propiamente dichos que son constantes universalmente admitidas dentro de la medicina y respetadas por los miembros de la profesión así como enseñadas en las facultades universitarias».

104 *Responsabilidad médica y Psiquiatría*, pág. 40, al considerar las contraprestaciones y deberes del facultativo como el «conjunto de las normas de actuación profesional ética y adecuada y cuya regulación ha sido el motivo central de los diversos Códigos de Deontología Médica».

105 Como acontece en SSTS de 06-06-1997, Sala 1ª, SIERRA GIL DE LA CUESTA, FJ 3º —«en el presente caso se contempla una posible responsabilidad profesional dentro del área de la medicina, dicha responsabilidad tendrá que ver con una medidas especiales, que no son otras que las derivadas de los llamados «deberes médicos» —*lex artis ad hoc*—, que sobrepasan la medida o patrón de la culpa como delimitada por la diligencia genérica de un «buen padre de familia»—; de 28-06-1997, Sala 1ª, MORALES MORALES, 4º FD —estimando el deber profesional de información *inter facultativos* incluido en tal expresión—; de 19-02-1998, Sala 1ª, MARTÍNEZ CALCERRADA, apartado 3º de su FD 3º —«En la responsabilidad médica, por lo general, de tipo contractual, tanto porque haya un contrato de asistencia, directo o a través de entidad o S.S., tanto porque se integre merced al mismo acto médico, el mecanismo de prueba de responsabilidad será al acorde con lo antes dicho a propósito de la contractual: el actor o paciente habrá de acreditar, no sólo el daño sino la autoría y relación de causalidad y hasta la infracción de los deberes profesionales o “*lex artis ad hoc*”; de ahí que se afirme, desde siempre, que al ser la obligación del médico, la de observar esos deberes asistenciales (entre los que está, sin duda, el de información adecuada)»—; de 26-09-2000, Sala 1ª, VILLAGÓMEZ RODIL, párrafo 10º de su FJ 1º; de 29-05-2003, de la propia Sala y ponente, mismo FD, párrafo 7º, etc.; pudiéndose citar también en esta dirección STSJ de Navarra, de 22-05-1995, Sala de lo Social, SANTOS MARÍN, FJ 6º —«el consentimiento informado es un presupuesto y elemento integrante de la “*lex artis ad hoc*”; por ello, la eficacia del consentimiento del paciente se halla supeditada, entre otros requisitos, a que se cumpla con el deber de información en términos adecuados» (resolución ésta que adolece de cierta contradicción por cuanto si la importada doctrina anglosajona del *informed*

re así¹⁰⁶; sirviéndonos ello, además, de punto de arranque en orden a interpretar el referido art. 4 del Convenio de Oviedo cuando se refiere a que toda intervención sanitaria se ha de verificar con escrupuloso respeto “...a las normas y obligaciones profesionales”.

III. SOBRE LA PRUEBA Y LA CARGA DE LA PRUEBA (U *ONUS PROBANDI*)

En su acepción procesal y encauzada a un fin u objetivo¹⁰⁷ suele definirse la prueba¹⁰⁸ como aquella actividad producida dentro del proceso encaminada bien a lograr persuadir psicológicamente al juzgador acerca de las afirmaciones¹⁰⁹ deducidas por las partes (si opera

consent se reputa *presupuesto* de tal *lex* difícilmente puede catalogarse acto seguido de *elemento* integrante de la misma) —; SAP de Vizcaya de 02-06-2000, Sección 3ª, RODRÍGUEZ GALARZA, párrafo 6º de su FJ único - «Naturalmente existe un consentimiento escrito y prestado de forma libre y voluntaria a la intervención o tratamiento, pero viciado por no informado. A este respecto hemos de recordar la sentencia del T. Supremo de fecha 13 de Abril de 1999 según la cual, un elemento esencial de la *lex artis ad hoc* o núcleo esencial de contrato de arrendamiento de servicios médicos es el de la obligación de informar al paciente o en su caso a los familiares del mismo»-; SAP de León de 15-09-1998, Sección 2ª, MALLO MALLO, FD 3º — «considerada la “*lex artis ad hoc*” como el módulo rector de la actividad médica se entiende por la moderna jurisprudencia que forma parte de la misma el deber de información del médico al paciente o, en su caso, a los familiares del mismo, respecto al diagnóstico, pronóstico, tratamiento y riesgos, deber de información que está incluido en la llamada “obligación de medios” y cuya omisión supone negligencia»-; SAP de Asturias de 01-02-2001, Sección 6ª, RODRÍGUEZ-VIGIL RUBIO, FJ 3º — «hoy puede reputarse jurisprudencia consolidada... la que afirma que un elemento esencial de la “*lex artis ad hoc*”, exigible en la intervención médica es la obligación de informar al paciente, o en su caso a los familiares del mismo, en los términos que recoge el art. 10.5 de la Ley 14/86... Información que habrá de alcanzar al diagnóstico, pronóstico que de su tratamiento pueda esperarse y riesgos del mismo con el objeto de que el consentimiento».

106 Tal es el caso, p. ej., de SAP de Zaragoza de 27-05-1995, Sección 2ª, MORA MATEO, FD 6º — «la negligencia existe no sólo si una operación médica no se hace conforme a la *lex artis ad hoc*, que no es este caso, sino también si no se ha obtenido del paciente, o en su caso cliente, el debido consentimiento» —, o más recientemente STS de 08-09-2003, Sala 1ª, ALMAGRO NOSETE, cuando en el último párrafo de su FJ 2º separa también el deber de recabar el consentimiento informado y la *lex artis*.

107 Pudiéndonos referir también a la *prueba* en su sentido de *finalidad* — como acreditación de la veracidad de un supuesto fáctico del que depende la existencia de un derecho — o, incluso, en su significación de *medio* — como reunión de instrumentos que pueden emplearse para lograr aquella demostración —.

108 Siendo abundantes los significados que a tal término le asigna el Diccionario de la RAE, definiéndose en su acepción jurídica como «...10. Justificación de la verdad de los hechos controvertidos en un juicio, hecha por los medios que autoriza y reconoce por eficaces la ley», indicando ORTELL RAMOS, M., *Derecho Procesal Civil*, pág. 375, que el concepto de prueba jurídica y, sobre todo, procesal se acerca mucho al «concepto cultural común de prueba, pero es necesario advertir que la corrección de los métodos de conocimiento no es lo único a lo que se atiende al ordenar la prueba jurídica», debiéndose matizar todo concepto que emplee las nociones de *verdad* o de *convicción*. Únicamente nos interesa aquí la prueba producida en el seno del proceso, actividad que incumbe tanto a las partes como al propio juzgador (particularmente en el ámbito penal, art. 729.2º LECrim.), concibiéndola ORTELL «actividad para convencer al juez del ajuste a la realidad de las afirmaciones de las partes o para fijarlas formalmente a los efectos de la resolución sobre el objeto del proceso».

109 Señalan PEDRAZ PENALVA, E., y GONZÁLEZ MACÍAS, J., *La instrucción en el proceso administrativo ordinario*, pág. 258, como «meta de la actividad probatoria alcanzar el convencimiento del juzgador sobre la coincidencia de las afirmaciones parciales introducidas en el proceso y el resultado de la práctica de los medios probatorios. En modo alguno es admisible exigir una convicción judicial acerca de la verdad o falsedad de la afirmación fáctica. La convicción se alcanza tanto si se llega a la certeza — nunca absoluta — como a la probabilidad; más precisamente, cuando el juez consigue disipar todas aquellas dudas razonables o socialmente relevantes desde su estimación comparativa con los datos obtenidos de la práctica probatoria».

el sistema de libre valoración)¹¹⁰, bien a fijar éstas conforme a una norma legal (en caso de operar el sistema de prueba tasada)¹¹¹, constituyendo el eje de una hipotética imputación de responsabilidad a la persona física o jurídica, pública o privada, frente a la cual sea deducida una demanda al consistir, como expresara la Ley 1ª, Tít. 14, Part. 3ª, en el *averiguamiento que se hace en juicio en razón de alguna cosa que es dudosa* ¹¹².

En el marco civil el objeto de la prueba viene conformado por aquellas afirmaciones deducidas por las partes ¹¹³ sostenedoras de sus correspondientes pretensiones y que, obviamente, admitan ser probadas (comprendiendo todo aquello que las normas jurídicas pueden establecer como supuesto de hecho del cual se desprenda una determinada consecuencia jurídica), englobándose bajo la expresión *tema o necesidad de prueba* aquél perímetro probatorio de un específico proceso del cual se excluyen (conforme con los núms. 3 y 4 del art. 281 LEC) dos especies de supuestos fácticos: a) Hechos sobre los que exista plena conformidad de las partes, exceptuándose aquella materia, objeto del proceso, situada fuera del poder de

110 Más esta *libertad* no equivale a arbitrariedad del juzgador, reenviando la LEC a las “reglas de la sana crítica”, p. ej., en arts. 316.2 (interrogatorio de las partes), 334.1 (documentos presentados por copia reprográfica), 348 (dictámenes periciales) o 376 (declaraciones de testigos); verificando lo propio la LECrim. en su art. 741.1, adquiriendo trascendental relevancia la inmediación, corolario de la oralidad (art. 120.2 CE).

111 A título de muestra, los arts. 319.1 (documentos públicos) o 326.1 LEC (documentales privadas no impugnadas). Sobre el concepto de prueba y su dificultad, CORTÉS DOMÍNGUEZ, V., *La prueba*, pág. 227; ORTELL, págs. 374 y 375; MONTERO AROCA, J., *El nuevo proceso civil*, págs. 253 y 254; PEDRAZ y GONZÁLEZ, págs. 255 a 259; CABEZUDO RODRÍGUEZ, N. (con cita, entre otros, de CARNELUTTI, COUTURE, RAMOS MÉNDEZ y EISNER), *La regla de juicio de la carga de la prueba y su inversión en el proceso civil*, págs. 245 a 247; DE LAS HERAS, *Consideraciones relativas al principio de inmediación en la LEC/2000*, págs. 172 a 179, o ALEMAÑ CANO, J., *La prueba de testigos en el proceso penal*, pág. 26.

112 «...ó bien: el medio con que se muestra y hace patente la verdad ó falsedad de alguna cosa», ESCRICHE, pág. 301. Tampoco sobra rememorar como en el siglo XIX, tanto los civilistas como los procesalistas franceses que, respectivamente, intervinieron en la elaboración del *Code Civile* de 1804 y en la del *Code de Procédure Civile* de 1806 partieron de la idea de separar, en materia de prueba, normas materiales y normas procedimentales, lo cual tuvo fiel reflejo en nuestro país siendo distribuida la materia probatoria entre, de una parte, la LEC/1881 (secciones 4ª y 5ª, Capítulo II, Libro II, arts. 550 a 666) y, de otra, el CC (Capítulo V, Título I, Libro IV, arts. 1214 a 1253), reputando MONTERO, págs. 254 y 255, que tal disociación no era teórica, «pues afectaba nada menos que a la determinación de la norma aplicable cuando intervienen elementos extranjeros en el proceso o cuando hay problemas de derecho intemporal». Hoy, merced a la vigente LEC, puede decirse que prácticamente la totalidad de las normas relativas a la prueba en el ámbito civil han quedado ubicadas en las disposiciones comunes a los procesos declarativos (capítulos V y VI, Título I, Libro II, arts. 281 a 386), las cuales despliegan sus efectos sobre el ejercicio de la potestad jurisdiccional (art. 117.3 CE), los actos procesales y las situaciones jurídicas de los litigantes, siendo todas ellas procesales y, por tanto, de *ius cogens*, con la consiguiente derogación de las contenidas en el CC (vid. disposición derogatoria de la LEC, aunque pervivan las relativas a los documentos públicos, arts. 1216 a 1224 CC, así como la mayor parte de las que conciernen a los privados, arts. 1225 a 1230 —con la salvedad del 1226—, igualmente véase el apartado XI del preámbulo de la actual Ley Ritual).

113 Pese a la dicción del art. 281.1 LEC —aunque de ordinario coincidan con hechos—, puesto que, a veces, también habrán de constituir objeto de prueba aseveraciones de carácter jurídico, como puede ser una costumbre (recuérdese lo dicho más arriba en relación con los preceptos ético-deontológicos) o el derecho extranjero (ordinal 2º del art. 281 LEC), lo que no rechaza que pueda probarse tanto el Derecho histórico como el estatutario —se halle o no publicado en un diario oficial— a virtud del *iura novit curia*. Califica GUASP tales afirmaciones de carácter «normativo», aunque otros niegan que el Derecho sea objeto de prueba en sentido propio (CARNELUTTI), CABEZUDO, pág. 248, o MONTERO, pág. 259. Lógicamente, dichas afirmaciones normativas sólo constituirán materia de prueba si las desconoce el juzgador, rigiendo aquí el principio de investigación de oficio, GÓMEZ ORBANEJA, E., *Derecho Procesal Civil (volumen primero)*, pág. 294, también MONTERO, pág. 264.

disposición de los litigantes¹¹⁴; y b) Aquellos otros que gocen de notoriedad¹¹⁵ absoluta y general (de acuerdo con el aforismo *notoria non eget probatione*)¹¹⁶. Sin embargo, no habrán de ser objeto de exclusión —y, por ende, exigirán prueba— aquellas afirmaciones de las partes que resulten favorecidas por una presunción legal (art. 385.3 LEC)¹¹⁷, si bien las establecidas legalmente “*dispensan de la prueba del hecho presunto a la parte a la que este hecho favorezca*” (art. 385.1 LEC, anterior art. 1250 CC).

Dentro de la temática probatoria la significación de *carga de la prueba* —*onus probandi* o *Burden of Proof* en los países del *Common Law*— se asienta sobre el concepto de *auto-responsabilidad*¹¹⁸, implicando para la parte procesal que consideremos el sostenimiento de

114 No precisan ser probados aquellos hechos no controvertidos, no discutidos, como puede ser la realización de una específica actuación médica o intervención quirúrgica, la indicación o suministro de un determinado fármaco, etc., sean alegados por ambas partes o por una de ellas y admitidos por la otra, cuya concreción se determina conforme con lo dispuesto en los arts. 405.2 y 407.2 LEC. Como dice la STS de 23-11-1994, Sala 1ª, SANTOS BRIZ, FJ 5º, y las que cita, «la normativa jurisprudencial sobre la carga de la prueba... ha declarado en numerosos casos que no se altera por el juez el principio de distribución de la carga de la prueba si realiza una apreciación de la aportada por cada parte y valora luego en conjunto su resultado, tornándose innecesaria la carga de la prueba respecto de los hechos de la demanda reconocidos expresa o tácitamente por el demandado... Cuando hay en los autos demostración de un hecho o de varios (como ocurre con la acción u omisión y el daño en estos autos) no entra en juego la doctrina del “onus probandi”, supuesto en que no importa quién la haya llevado a los mismos»; criterio jurisprudencial que subraya, de una parte, el principio de apreciación conjunta de la prueba y, de otra, el doctrinalmente denominado principio de aportación indiferenciada o indiscriminada de los hechos conforme con el cual, una vez introducida prueba en el proceso, el juzgador es libre de supeditarla a examen o descubrir en ella fundamentos en aras a conseguir su convencimiento, valorarla en suma, puesto que no se halla sometido a iniciativa de parte, DÍAZ-REGAÑÓN GARCÍA-ALCALÁ, C., *El régimen de la prueba en la responsabilidad civil médica*, págs. 29 a 31 —aunque CABEZUDO, págs. 244 y 245, llama a este principio «de adquisición procesal» y DEVIS ECHANDÍA «de comunidad de prueba»-; resultando irrelevante determinar si aquella fue aportada por uno u otro litigante, tal y como se expresa en abundantes resoluciones como sucede, p. ej., STS de 18-04-1989, Sala 1ª, MARINA MARTÍNEZ-PARDO, FD 3º. En el proceso penal sucede lo contrario pues, por lo general, el juez no está vinculado a tenerlos como ciertos y, por ende, los hechos admitidos por los litigantes no se hallan exentos de prueba; salvo en contadas ocasiones como puede suceder en el procedimiento abreviado (art. 779.1.5ª LECrim.), de manera que si el imputado reconoce los hechos de un delito cuya pena privativa de libertad no exceda de 3 años, la tramitación puede seguir la prevista para los *juicios rápidos* (convirtiéndose entonces el procedimiento abreviado en juicio de tal clase), TOMÉ GARCÍA, J. A., *Fase decisoria (II). La prueba*, pág. 466.

115 Para CALAMANDREI, los hechos notorios son aquellos cuyo conocimiento «forma parte de la cultura normal propia de un determinado círculo social en el tiempo en que se produce la decisión judicial», referido por CABEZUDO, pág. 250; sobre tales hechos, GÓMEZ ORBANEJA, pág. 303 y 304, para el cual si bien no precisan prueba si requieren ser alegados por las partes.

116 Así, STS de 04-02-1998, Sala 1ª, SIERRA GIL DE LA CUESTA, FJ 1º, los concibe como «datos a los que el Tribunal atribuye por causa de su general conocimiento efectos probatorios. Ahora bien, para que dichos “hechos notorios” puedan actuar en el área probatoria del proceso han de tener unas características rotundas de ser conocidos de una manera general y absoluta», tales como podría ser la producción de una catástrofe o tragedia en un concreto país (un terremoto o inundación, una pandemia, etc.) de la cual se hayan ocupado los diferentes medios de comunicación y sean objeto de general conversación y conocimiento.

117 Acogiendo la clásica distinción entre presunciones *iuris tantum* e *iure et de iure* (anterior art. 1251 CC), clasificación que es meramente teórica, como subraya GÓMEZ COLOMER, J. L., *El nuevo...*, pág. 345, dado que de las presunciones *iuris et de iure* ni un solo ejemplo se puede poner.

118 En el seno procesal, la vigésima segunda edición del Diccionario de la RAE (en su 15ª acepción) la identifica con la «necesidad de realizar determinados actos para evitar que se produzcan perjuicios para la parte»; presentando los siguientes caracteres: a) Se trata de una carga de ejercicio facultativo, b) Su naturaleza es instru-

una concreta actitud (carga formal) encaminada a eludir las negativas consecuencias que, respecto de su interés privado, se pueden producir por no llevar a cabo tal requisito (carga material) ¹¹⁹. Pero dadas las diferencias entre el proceso penal y el civil ¹²⁰, resulta preciso deslindar las dos jurisdicciones ordinarias, propiamente dichas, a la hora de abordar el *onus probandi* ¹²¹ atendiendo, en cuanto a la llamada responsabilidad *patrimonial* de la

mental, c) Salvaguarda un interés jurídico propio, y d) Su incumplimiento únicamente acarrea la pérdida de expectativas de obtener una resolución judicial favorable, LUNA YERGA, A., *Regulación de la carga de la prueba en la LEC*, pág. 5.

119 Arranca tal noción de GOLDSCHMIDT, para el cual las cargas son «situaciones de necesidad de realizar determinados actos para evitar que sobrevenga un perjuicio procesal. Con otras palabras, se trata de “imperativos del propio interés”, CABEZUDO, pág. 242, señalando más adelante como KISCH —quien únicamente se refiere a la carga de la prueba formal o subjetiva— estima que «la necesidad de probar, para vencer, se llama carga de la prueba». Por su parte, en los países del *Common Law* se diferencia entre, de un lado, *burden of persuasion, legal burden, risk of non-persuasion* o *probative burden* —carga de la persuasión o «de persuadir al juzgador de que un hecho alegado es verdadero»— y, de otro, *burden of production, production burden* o *evidential burden* —esto es, la carga de la producción, carga «de aportar al proceso de manera satisfactoria la prueba sobre ese hecho particular en estudio»—, LUNA YERGA, págs. 2 y 3.

120 Concebido este último como *Sache der Parteien* (art. 216 LEC, rubricado “Principio de justicia rogada”), merced a los principios dispositivo (*Dispositionsprinzip* o dominio por las partes del interés privado, que responde a los postulados *nemo iudex sine actore, ne procedat iudex ex officio* y *ne eat iudex ultra petita partium*) y de aportación de parte (*Verhandlungsmaxime*, esto es, la introducción y prueba de elementos fácticos que basan las respectivas pretensiones se configuran como tareas que, en principio, sólo a las propias partes incumbe, reflejándose en los axiomas *da mihi factum, dabo tibi ius; quod non est in actis, non est in mundo*, e *iudex iudicat secundum allegata et probata partium, non secundum conscientiam* suma lo cual, paradójicamente, puede acarrear que el dato inyectado y demostrado en el litigio por un litigante, lejos de venir a auxiliarle para el favorecimiento o éxito de su pretensión, se vuelva contra él, perjudicándole) incorporados, sobre todo, por la desconfianza que a finales del siglo XIX reinaba hacia los poderes públicos, por todos, GÓMEZ ORBANEJA, págs. 211 a 217 y 301. En consecuencia, en el proceso civil corresponde a las partes la iniciativa de la actividad probatoria (art. 282 LEC) no siendo, con carácter general, admisible la investigación de oficio —al contrario de lo que sucede en el proceso penal, donde se persigue alcanzar la verdad *material* de los hechos—, aunque tal rasgo se ha mitigado con la vigente LEC (p. ej., párrafo 2º de su art. 429.1) —y respecto del procedimiento administrativo ordinario, vid. núms. 2 y 3 del art. 33 o del art. 61.1 LJCA/1998—, desvelándonos MONTERO, pág. 265, que dicho aumento de las facultades judiciales derivan de las enmiendas presentadas y admitidas al Proyecto de Ley, que no las recogía, y se prevé ahora «cuando la llamada “publicización” del proceso civil está en franca retirada en todo el mundo. Frente a lo que la doctrina sostenía hace unas décadas, hoy se está admitiendo que en este proceso no deben aumentarse las facultades del juez, pues ese aumento responde a una concepción política autoritaria».

121 El cual se resuelve en la cuestión de acordar, con arreglo a regla de distribución previa, «qué parte procesal sufre los efectos negativos, para el éxito de su pretensión, del hecho no probado con la suficiencia necesaria para formar en el órgano jurisdiccional la convicción de su certeza», de lo cual se desanuda que el *onus probandi* adquiere sentido tras la conclusión del periodo probatorio —«como medio de valorar los resultados de la prueba»—, que tal operación en nada alcanza a los hechos plenamente probados —«en cuanto sean conductentes con lo debatido»— sino sólo a aquellos otros que resulten dudosos o inciertos por escasez o insuficiencia de la prueba practicada y que, por último, el citado *onus* se concretiza en la «atribución de las consecuencias perjudiciales de la incertidumbre del hecho a una de las partes», asignación basada en criterios de lógica jurídica y máximas de la experiencia que, en ocasiones, aparecen recogidas en reglas legales de distribución de la carga de la prueba, ALMAGRO NOSETE, J., *Teoría general de la prueba en el proceso penal*, págs. 29 y 30; pudiéndose citar el art. 717 LECrim. cuando se refiere a la apreciación de las testificales “según las reglas del criterio racional”.

Administración¹²², tanto a lo previsto en el art. 60.4 como en el apartado 12º del art. 78 de la LJCA de 13-07-1998¹²³.

III.1. Carga de la prueba en el proceso penal y responsabilidad médica

En el proceso ordinario por delitos, pese a la opinión de aquellos que sostienen que sólo cabe hablar de *onus probandi* cuando corresponda a las partes probar (lo que no sucede en este campo, caracterizado por regir el principio de investigación de oficio)¹²⁴, la concesión de poderes al órgano jurisdiccional en orden a determinar la práctica de la prueba resulta ser claramente superior con respecto de lo que acontece en el proceso civil (así, arts. 726, 729.2^o¹²⁵ o 746.6º LECrim.) interesando, en particular, la carga de la prueba en sentido objetivo o material (esto es, cuando la cuestión se dirige a fijar las consecuencias que deben derivarse de la ausencia de prueba de los hechos alegados)¹²⁶, máxime cuando ostenta una importancia crucial en tal ámbito la previsión contenida en el último inciso del art. 24.2 CE, cuya primera garantía no es sino desplazar aquella carga a las partes acusadoras (públicas o privadas, por regir el principio acusatorio), quienes habrán de procurar desvirtuar tal presunción *iuris tantum* demostrando los elementos constituti-

122 Recuerda YZQUIERDO, *Productos defectuosos (y, frente a los daños que los mismos causan), leyes defectuosas y sentencias defectuosas*, pág. 19, nota núm. 18, que nadie debería poner en tela de juicio que la responsabilidad de las administraciones es «una responsabilidad civil, especial por razón del sujeto responsable. Sometida a reglas de Derecho administrativo, desde luego, pero en lo que es toda su edificación dogmática, cuantas nociones se manejan (conceptos de daño, causalidad, reparación, etc.) son absolutamente tributarias de la tradición del Derecho de daños más común. Además, ¿qué se añade con eso de patrimonial? ¿Acaso no es patrimonial la responsabilidad del conductor de un vehículo, la de los padres por los daños causados por sus hijos menores o la del fabricante de un producto defectuoso?», reputando innecesaria dicha adjetivación; concluyendo ARQUILLO COLET, B., *Seguro y responsabilidad patrimonial de la Administración Pública Sanitaria*, pág. 22 a 24, que en la esfera de la Administración pública sanitaria los criterios de la Sala 1ª y 3ª resultan coincidentes «por lo que el intento del Legislador de establecer diferentes regímenes en función de quien es el causante del daño no tiene reflejo en la práctica», con cita de diversas resoluciones, siendo regla general de la Sala 3ª TS atender a que si no se aprecia negligencia no hay tampoco relación de causalidad y, por ende, no resulta aplicable el estándar de responsabilidad objetiva.

123 Preceptos que no vienen sino a confirmar lo señalado en el párrafo 8º, apartado III del preámbulo de la LEC, subsidiariedad de la Ley de Ritos plasmada, en particular, en su art. 4.

124 Posturas simplistas y subjetivistas en demasía del *onus probandi* reprochadas por ALMAGRO, págs. 30 y 31, que «no responden, por supuesto, a nuestros procesos», siendo el ordinario por delitos, sustancialmente, un proceso acusatorio —sin acusación, pública o privada, no hay juicio— donde la *ratio* de la carga de la prueba es indisoluble de la presunción de inocencia.

125 Aunque, en relación con este concreto precepto, la Sala 2ª del TS ha declarado algunas veces que contraviene el principio acusatorio al convertir al Tribunal «en acusador o defensor según que la prueba acordada sea de cargo o de descargo», perdiendo el Tribunal su “imparcialidad objetiva”, postura criticada por TOMÉ, págs. 495 y 496, por obviarse el principio de oficialidad y confundir el principio acusatorio con el dispositivo del ámbito civil.

126 Es decir, se precisa determinar las consecuencias correspondientes, positivas o negativas, cuando exista duda sobre la verdad o falsedad de los hechos relevantes a fin de condenar o absolver a aquél a quien se impute la perpetración de algún tipo delictual. No obstante, TOMÉ, págs. 477 y 478, subraya cómo nuestro Alto Tribunal, en recientes pronunciamientos, parece sostener la utilidad de la carga de la prueba en sentido formal o subjetivo dentro del proceso penal, con cita de SSTs de 03-02 y 09-02 de 1995, esto es, «distribución entre las partes de la incumbencia de probar cierto tipo de hechos» o, como señala ALEMAN, pág. 20, «la necesidad («interés») de probar por quien le favorezca y dentro del proceso, los presupuestos de hecho de las normas invocadas con la finalidad de no ser vencido cuando la prueba de los hechos es inexistente o insuficiente» (sosteniendo, págs. 22 y 23, que en el proceso penal no cabe hablar de carga formal de la prueba, principalmente, por aplicabilidad inmediata del derecho a la presunción de inocencia).

vos de la pretensión que sostengan¹²⁷. Sin entrar a profundizar por meros motivos sistemáticos, no hemos de identificar este derecho fundamental (así se recoge en la Carta Magna y lo declara abiertamente nuestro TC) a la presunta inocencia¹²⁸ con el principio jurisprudencial *in dubio pro reo* —adscrito al instante de la valoración probatoria¹²⁹, operando siempre que concurra una actividad probatoria indispensable y, además, exista alguna duda racional sobre la efectiva concurrencia de los requisitos objetivos y subjetivos integrantes del tipo penal de que se trate—, aún constituyendo ambas formulaciones del ancho *favor rei*¹³⁰, informador del marco penal¹³¹.

127 Vid. al respecto, MONTAÑÉS PARDO, M. A., *La presunción de inocencia*, págs. 81 y 82, recordando que la misma, págs. 37 a 42, no es verdadera presunción sino que su triple función consiste en constituir: a) garantía básica del proceso penal, b) regla de tratamiento del imputado durante el proceso y c) regla referida a la prueba; con cita de VEGA TORRES y numerosa jurisprudencia; también ALMAGRO, págs. 19 y 20, considera que tal presunción «donde, verdaderamente, despliega sus exigencias es en materia probatoria al atribuir todo el peso de la carga de la prueba a la acusación, reclamando del órgano judicial para ser destruida un pleno convencimiento de la culpabilidad del acusado si se determina su condena», calificándola, pág. 32, de derecho subjetivo público.

128 Desplegando su eficacia tanto cuando concurre una carencia absoluta de pruebas, como cuando las practicadas no reúnan las debidas garantías procesales (art. 11.1 LOPJ, en el cual se apoya el art. 287 LEC). La STC 229/1999, de 13-12, Sala 1ª, CASAS BAAMONDE, último párrafo, FJ 4º, compendia los pronunciamientos constitucionales al respecto como sigue: «Partiendo, pues, de que la prueba de cargo es “una actividad que conduce razonablemente a dar por ciertos unos hechos determinados que incriminan al acusado”... y, que, en consecuencia, para desvirtuar la presunción de inocencia “se hace necesario que la evidencia que origine su resultado lo sea, tanto con respecto a la existencia del hecho punible, como en todo lo atinente a la participación que, en él, tuvo el acusado”... de forma que “la inocencia de que habla el art. 24 de la Constitución, debe entenderse en el sentido de no autoría, no producción del daño o no participación en él”...», el examen de la existencia de prueba de cargo, una vez constatado que se practicaron pruebas y que se obtuvieron con todas las garantías... requiere: verificar, primero, que las pruebas o alguna de ellas hayan tenido por objeto los hechos que se atribuyen al acusado y la intervención misma de éste en ellos, pues si las pruebas practicadas no versaron o carecen de virtualidad genérica para acreditar ambos extremos ni siquiera puede entenderse que haya existido prueba; y comprobar, después, que la prueba tenga carácter incriminatorio del acusado, esto es, que pueda servir para fundar el juicio de culpabilidad y, por consiguiente, sostener una condena penal. Todo ello, no obstante, con independencia del peso que a cada prueba, en sí misma considerada y en su consideración conjunta, pueda asignársele en orden a sostener la condena, y con independencia, también, del control que pueda ejercer este Tribunal, desde la perspectiva del resultado de la valoración, acerca de la razonabilidad del nexo establecido por el órgano judicial entre la prueba y la atribución de responsabilidad criminal al acusado...», dado que por más que el órgano jurisdiccional de instancia sea soberano en la libre apreciación de la prueba... la función del Tribunal Constitucional cuando se alega la presunción de inocencia consiste, precisamente, en verificar si ha existido esa actividad probatoria suficiente de la que se pueda deducir la culpabilidad del acusado».

129 TOMÉ, pág. 478, siguiendo a GÓMEZ ORBANEJA: «la falta de la prueba de la culpabilidad equivale a la prueba de la inocencia», o sea, ante la duda se falla a favor del acusado; para CORTÉS, pág. 250, el *indubio pro reo* es una regla de juicio, pues señala al juzgador cómo ha de dictar resolución en los casos en los que «no se haya satisfecho su curiosidad probatoria. Dictar la libre absolución del procesado cuando existe duda sobre su culpabilidad es tan regla de juicio como la que se recoge en el artículo 217 para el procedimiento civil».

130 STC 44/1989 de 20-02, Sala 1ª, RODRÍGUEZ-PINERO, FD 2º, añadiéndose que, desde la óptica constitucional, «la diferenciación entre la presunción de inocencia y la regla “in dubio pro reo” resulta necesaria en la medida que la presunción de inocencia ha sido configurada por el art. 24.2 CE como garantía procesal del imputado y derecho fundamental del ciudadano protegible en la vía de amparo, lo que no ocurre propiamente con la regla “in dubio pro reo”, condición o exigencia “subjetiva” del convencimiento del órgano judicial en la valoración de la prueba inculpatória existente aportada al proceso. Es cierto que la distinción entre medio probatorio y resultado probatorio no puede ser tan radical en cuanto que la presunción de inocencia es también una “regla de juicio” a favor de ella que obliga a decidir a favor de la presunción de inocencia cuando no existan pruebas de las que puedan deducirse la culpabilidad, esto es, pruebas de carácter inculpatório». Sobre la referida discriminación, MONTAÑÉS, págs. 45 a 49; no obstante considera ALMAGRO, págs. 32 y 33, que el principio interpretativo *in dubium pro reo* es «manifestación diáfana del derecho a la presunción de inocencia» —con mención de diversa jurisprudencia—, aunque reconoce que la indeterminación del TC al diferenciarlos descubre «la falta de unanimidad acerca de esta materia».

131 En contra, p. ej., MONTAÑÉS, pág. 45, señalando que la presunción de inocencia no es formulación del *favor rei* por desconectarse este último de la inocencia del imputado (aunque, reconoce, se halla en estrecha conexión con ella).

El ejercicio de la profesión médica constituye, por lo general, una actividad generadora de riesgo —más no originado, general e inicialmente, por el galeno por cuanto el mismo suele preceder a la acción— para la vida e integridad de los pacientes, particularmente cuando estos últimos se someten a un tratamiento o intervención de carácter quirúrgico susceptible de arribar a un resultado antijurídico de tales bienes, adquiriendo una importancia capital la valoración del comportamiento del facultativo —cosa nada fácil por cierto— en orden a concretar su eventual responsabilidad penal la cual, mayoritariamente, gira en torno a la apreciación de su culpa o negligencia¹³² y, en su caso, si ésta última ha sido la desencadenante (requiriéndose una indubitada relación causal) del resultado lesivo provocado al enfermo¹³³. Al margen de la presunción de inocencia, sabemos que en Derecho Penal predominan los principios de intervención mínima y de culpabilidad¹³⁴ que desbaratan cualquier tendencia objetivadora de la responsabilidad (al contrario de lo que acontece en el ámbito civil cuando se interesa depurar responsabilidades conectadas con actividades de riesgo u otras que acepten tal interpretación) por lo cual, producido un resultado dañoso tras una específica actuación médico-sanitaria, toda reparación en este orden jurisdiccional exigirá que concurran los elementos que asimismo permitan identifi-

132 Como declara la SAP de León de 24-02-2003, Sección 2ª, ÁLVAREZ RODRÍGUEZ, FD 2º, «En el campo de la medicina y de la sanidad en general, los Tribunales son sensibles con que, a diferencia de otros campos del que hacer humano, no suelen existir reglamentaciones que impongan unas concretas pautas de actuación, por ello la jurisprudencia con no poca frecuencia viene insistiendo en las graves dificultades que presenta la exigencia de responsabilidad al médico “porque la ciencia que profesan es inexacta por definición; confluyen en ella factores variables y totalmente imprevisibles que provocan serias dudas sobre la causa determinante del daño, y a ello se añade la necesaria libertad del médico, que nunca debe caer en audacia o aventura. La relatividad científica del arte médico, —los criterios inamovibles de hoy dejan de serlo mañana—, la libertad, en la medida expuesta, y el escaso papel que juega la previsibilidad, son notas que caracterizan la actuación de estos profesionales...” (STS de 8 de junio 1994 y en el mismo sentido la de 3 de octubre de 1997). Poniendo el acento la doctrina jurisprudencial, a efectos de la apreciación de la responsabilidad penal en los médicos y en el personal sanitario en general, en el carácter descuidado de las conductas de las que resulte un proceder irreflexivo, en la falta de adopción de cautelas de generalizado uso o en la ausencia de pruebas, investigaciones o verificaciones precisas como imprescindibles para según el estado del paciente actuar, supuesto en el que el reproche de culpabilidad viene dado más que por el error, si lo hubiere, por la dejación, el abandono, la negligencia o el descuido de la atención que aquél requiere (en tal sentido, STS de 13 noviembre de 1992)». Al respecto, MOYA, pág. 152, revela que el fin curativo de la actividad médica excluye la intencionalidad lesiva de la cual derivaría responsabilidad por dolo, «no contando la jurisprudencia del Tribunal Supremo con supuestos significativos de sentencias que enjuicien conductas intencionales lesivas por parte de médicos o personal sanitario»; en la propia línea TRIGO, pág. 131.

133 En esta línea, SAP de Murcia de 11-03-2002, JOVER CARRIÓN, FD 5º, «La jurisprudencia exige no sólo que la conducta del médico se desenvuelva fuera de la denominada “*lex artis*”, sino que exista una adecuada relación de causalidad entre ese proceder descuidado o acto inicial infractor del deber objetivo de cuidado y el mal o resultado antijurídico sobrevenido, lo que impone la traducción del peligro potencial entrevisto o debido prever, en una consecuencialidad real, debiendo hacer hincapié en la relevancia jurídico penal de la relación causal o acción típicamente antijurídica, no bastando la mera acción causal, sino que precisa, dentro ya de la propia relación de antijuridicidad que el resultado hubiese podido evitarse con una conducta cuidadosa o, al menos, no se hubiera incrementado el riesgo preexistente y que, además, la norma infringida se orientará a impedir el resultado (SS. 24 noviembre 1989, 13 marzo 1990 y 29 febrero 1992)».

134 En cuanto al primero, p. ej., párrafo 5º del sucinto preámbulo del CP y respecto del segundo es clara la redacción de los arts. 5 y 10 del propio cuerpo.

car el supuesto fáctico como infracción punible¹³⁵ (no sancionándose penalmente aquella posible imprudencia leve que no resulte encuadrable en una conducta típica, delito o falta, art. 12 CP)¹³⁶.

135 Manifestándose en el FD 4º de la referida SAP de La Rioja de 20-02-2004, que la imprudencia profesional del médico «presenta siempre graves dificultades para su apreciación, porque la ciencia que profesan es inexacta por definición, confluyen en ella factores y variables totalmente imprevisibles que provocan serias dudas sobre la causa determinante del daño, y a ello se añade la necesaria libertad del médico, que nunca debe caer en audacia o aventura... La profesión en sí misma no constituye, en materia de imprudencia un elemento agravatorio ni calificativo -no quita ni pone imprudencia—, pero sí puede influir, y de hecho influye para determinar no pocas veces la culpa o graduar su intensidad. La primera modalidad surge cuando se produce muerte o lesiones a consecuencia de impericia o negligencia profesional, equivalente al desconocimiento inadmisibles de aquello que profesionalmente ha de saberse, de modo que esta imprudencia profesional, caracterizada por la trasgresión de deberes de la técnica médica, por evidente inepticia constituye un subtipo agravado caracterizado por un plus de culpa, y no una cualificación por la condición profesional del sujeto, de suerte que a su lado conviven las modalidades comunes de imprudencia, la culpa profesional sin impericia en las categorías de grave-temeraria y de simple, por el orden de su respectiva gravedad (T.S. 2º SS 8 Jun. 1994 y 29 Feb. 1996, en este sentido). Una jurisprudencia abundante respecto a la llamada imprudencia médica ha recordado: a) Que el error en el diagnóstico o en el tratamiento, por regla general, no es tipificable como infracción penal, salvo que por su entidad y dimensiones constituya una equivocación inexcusable. b) Que queda también fuera del ámbito penal, por la misma razón la falta de pericia cuando esta sea de naturaleza extraordinaria o excepcional. c) Que la determinación de la responsabilidad médica ha de hacerse en contemplación de las situaciones concretas y específicas sometidas a enjuiciamiento penal, huyendo de todo tipo de generalizaciones. Por ello, y expresando la alta consideración que la medicina y la clase médica merecen por la transcendencia individual y social de su tarea, hay que poner de relieve que la imprudencia temeraria grave nace cuando el tratamiento médico o quirúrgico incide en comportamientos descuidados, de abandono y de omisión del cuidado exigible, atendidas las circunstancias de lugar, tiempo, personas, naturaleza de la lesión o enfermedad, que conduzcan olvidando la *lex artis* a resultados lesivos para las personas (T.S. 2º SS 5 Jul. 1989 y 3 Oct. 1997, en este sentido). Incluso, se ha de tener en cuenta que la práctica de las actividades sanitarias por los facultativos y técnicos correspondientes exige una cuidadosa atención a la *Lex artis*, en la que, sin embargo, no se pueden sentar reglas preventivas absolutas, dada la evolución de la ciencia médica, la variedad de tratamientos al alcance del profesional y el diverso factor humano sobre el que actúa, que obliga a métodos y atenciones diferentes. Así, la responsabilidad médica o de los técnicos sanitarios procederá -a efectos de calificar su conducta como imprudencia grave-temeraria penalmente reprochables— cuando en el tratamiento médico o quirúrgico efectuado al paciente se incida en conductas descuidadas de las que resulte un proceder irreflexivo, con falta de adopción de cautelas de generalizado uso o en ausencia de pruebas, investigaciones o verificaciones precisas como imprescindibles para seguir el curso en el estado del paciente, aunque entonces el reproche de culpabilidad viene dado, en estos casos no tanto por el error, si le hubiere, sino por la dejación, el abandono, la negligencia y el descuido de la atención que aquel requiere, siendo un factor esencial para tener en cuenta, a la hora de establecer y sopesar el más justo equilibrio en tal delicado análisis, el de la propia naturaleza humana, que de por sí sufre el desgaste de los años o el deterioro, más o menos sorprendente, de la personalidad fisiológica, avocada, antes o después, al resultado lesivo, cualquiera que sean las técnicas, los avances o las atenciones prestadas». En similar línea SAP de Madrid de 24-07-2000, Sección 16ª, LAMELA DÍAZ, FD 1º.

136 Como a principios de 2004 destaca URIOSTI, R. (con motivo de una Jornada sobre introducción a la responsabilidad del MIR celebrada en el Colegio de Médicos de Madrid), «El 90 por ciento de las reclamaciones penales contra el MIR acaban archivándose porque los actos médicos que se enjuician no cumplen los requisitos para ser considerados como un ilícito penal», reputando en el propio foro RAMOS, A., que la historia clínica —definida en el art. 3 LBAP-DOID como «conjunto de documentos que contienen los datos, valoraciones e informaciones de cualquier índole sobre la situación y la evolución clínica de un paciente a lo largo del proceso asistencial» y de la que se ocupa su Capítulo V (arts. 14 a 19)— constituye la «mejor defensa del médico y que nunca se debe modificar una historia que está siendo revisada por los jueces», vid. sección «Profesión», en <http://www.diariomedico.com>, de 18-02-2004; no debiéndose omitir tampoco la importancia que en tal sede ostenta la Medicina Legal —como ciencia biológica estrechamente conectada con el Derecho Penal, refiriéndose a los médicos forenses los arts. 343 y ss. LECrim.—. De otra parte, no sobra recordar que las resoluciones penales no prejuzgan en el área civil (entre otras, FD 2º, STS de 10-12-1996, Sala 1ª, GARCÍA VARELA).

III.2. El *onus probandi* en el proceso civil: doctrina general

En el momento de proceder el juzgador civil a valorar las pruebas practicadas ha de atender si resultan o no acreditadas las afirmaciones fácticas vertidas por los contendientes y, en todo caso, deberá decidir el asunto al no poder dictar sentencia de *non liquet* (arts. 1.7 CC, 11.3 LOPJ y párrafo 2º del art. 218.1 LEC)¹³⁷. Será precisa entonces una *regla de juicio* (carga material, art. 217.1 LEC) que apunte al juzgador en cuál dirección debe resolver, concretando a qué parte le correspondía haber acreditado, en el momento procesal oportuno, la afirmación fáctica que resulta incierta o, en otras palabras, a quién incumbía el *onus probandi* de tal afirmación que no resulta demostrada (lo que, por fuerza, beneficiará a uno de los litigantes y perjudicará a otro). La doctrina del *onus probandi* se reduce, por consiguiente, a determinar qué litigante soportará el perjuicio emanado de haber quedado dudosos o inciertos aquellos hechos jurídicamente relevantes para la decisión del litigio (derivando de la más elemental justicia distributiva)¹³⁸, lo cual viene a solucionar el problema al juez ¹³⁹. En suma, las principales, generales¹⁴⁰ y conocidas reglas de reparto o distribución son las que siguen (carga formal)¹⁴¹:

137 Ello sin omitir la responsabilidad penal en que, en caso contrario, pudiese incurrir derivada del art. 448 CP. Para SERRA DOMÍNGUEZ, M., *Comentarios al Código...*, pág. 48, es la prohibición de *non liquet* (art. 1.7 CC) la que fundamenta la carga de la prueba, limitándose el anterior art. 1214 CC —actual art. 217 LEC— «a proporcionar al Juez la regla de juicio que le ayude a determinar su resolución en los casos de ausencia de prueba».

138 Sobre el alcance de la carga de la prueba STS de 19-02-1945, recogida por GÓMEZ ORBANEJA, págs. 306 y 307, concluyendo tal carga implica, en definitiva, un reparto entre las partes de los inconvenientes de dicha incertidumbre, exigencia —con cita de HELFWING y CHIOVENDA— de justicia distributiva, correlativa al principio de igualdad. En similar línea, CORTÉS, pág. 253, ORTELL, pág. 409; aunque DE LA OLIVA SANTOS, A., *Derecho Procesal Civil. El proceso de declaración*, pág. 301, considera que el *onus probandi* tiene como precedente, no siempre necesario, el levantamiento de la *Behauptungslast* —o *carga de la alegación*—: «A quien tiene la carga de probar unos hechos le corresponde también, antes, alegarlos», aunque el *onus probandi* opera aunque los hechos sean afirmados por quien no tenía la carga de hacerlo (principio de adquisición).

139 Lo que exterioriza una importancia capital, por cuanto si no aparece acreditado un hecho relevante para la aplicación de la norma correspondiente ésta no podrá aplicarse y, por consiguiente, en la sentencia o resolución similar no le será dable al juzgador aplicar la consecuencia jurídica que la misma acarrearía de haber resultado probado, suponiendo nocivas repercusiones respecto de aquél que tuvo que *cargar* con la demostración de su afirmación y no lo hizo. Por ello cabe afirmar que las reglas distributivas del *onus probandi* constituyen tanto una cuestión de dogmática procesal como un problema sustantivo de Derecho privado al disponer reglas de enjuiciamiento ante una específica insuficiencia probatoria, LLAMAS, *Responsabilidad...*, pág. 306, siguiendo a LORENZETTI.

140 Siendo especial la contemplada en el art. 217.4, reenviando a otras particulares el ordinal 5.

141 Procedentes de la interpretación jurisprudencial que, desde antaño, se venía realizando respecto del art. 1214 CC (iniciada en STS de 03-06-1935, adoptando tal línea jurisprudencial las SS. de 28-10-1972, 24-06— y 08-11 de 1974, 22-02-1975, 16-02-1976, etc., SERRA, *ibidem*), afirmándose en STS de 17-10-1983, Sala de lo Civil, MARTÍN-GRANIZO, Considerando 1º, que «el principio recogido en el art. 1214 del C. Civ. de que la prueba de las obligaciones incumben...ha de ser entendido en el sentido de que al actor le basta con probar los hechos normalmente constitutivos de su derecho, pues si el demandado no se limita a negar aquéllos sino que alega otros con objeto de impedir, extinguir o modificar el efecto jurídico pretendido en la demanda, tendrá que probarlos, de la misma forma que habrá de acreditar también aquéllos eventos que por su naturaleza especial o su carácter negativo no podrían ser demostrados por la parte adversa sin grandes dificultades, todo lo cual produce como lógica consecuencia, que en términos generales, cuando se invoca un hecho que sirve de presupuesto al efecto jurídico que se pretende y el mismo no ha sido probado, las consecuencias de esa falta de prueba, que en definitiva, equivale a tener el hecho por inexistente en el proceso, debe soportarlas aquél sobre quien, de acuerdo con lo expuesto, pesaba la carga de su demostración». Como subrayan ORTELL, pág. 411, DE LA OLIVA, pág. 304, o MONTERO, pág. 268, puesto que las reglas de la carga de la prueba son indisponibles para las partes (*ius cogens*), será nula toda regla convencional dirigida a su alteración (cosa distinta será que, negocialmente, se modifiquen la calidad de los hechos constitutivos, impeditivos, extintivos o excluyentes, pudiendo entonces resultar alterada la atribución de la carga de la prueba sin merma de la norma que la atribuye).

1ª.— Al actor o, en su caso, demandado reconviniendo le incumbirá probar la certeza de los hechos de los que ordinariamente se desprenda, según las normas jurídicas aplicables, el efecto jurídico correspondiente a las pretensiones de la demanda o reconvencción (art. 217.2 LEC) ¹⁴².

2ª.— Al demandado o, en su caso, al actor reconvenido, le corresponderá la carga de probar los hechos que, conforme a las normas que les sean aplicables, impidan, extingan o enervan la eficacia jurídica de los hechos constitutivos de contrario alegados (artículo 217.3) ¹⁴³.

En este sentido se declara que, tal y como «enseña la jurisprudencia, corresponde la carga de la prueba, en el sentido de pechar con las consecuencias de su falta, al litigante que enuncia el hecho y al que conviene, en su interés, aportar los datos normalmente constitutivos del supuesto de hecho que fundamenta el derecho que postula, y lógicamente, por lo mismo, que corresponderá la prueba al oponente o a la parte que contradiga aquel hecho si esta contradicción presupone introducir un hecho distinto, ora totalmente opuesto o negador del contrario, bien limitativo o restrictivo del mismo, es decir, siempre que no se limite a la mera negación de los hechos opuestos —sentencia de 12 de abril de 1996— (sentencia del Tribunal Supremo de 7 de febrero de 1981). En definitiva, el artículo 1.214 del Código civil se vulnera si, como ocurre en el caso, el Juzgador invierte las reglas del “onus probandi” (sentencias del Tribunal Supremo de 16 de octubre de 2001, 5 de junio de 2002 y 22 de noviembre de 2002), al parificar las consecuencias de la insuficiencia probatoria, sin obligar a soportar sus efectos negativos a la parte que debiendo probar no lo hizo» ¹⁴⁴.

Las reglas anteriores se deben completar en cada caso por el juzgador atendiendo a los criterios de normalidad y facilidad probatoria ¹⁴⁵ derivados de la posición de cada parte en relación con el efecto jurídico pretendido, puesto que sólo el juez puede determinar casuísticamente la sentencia que ha de dictar ante una manifiesta insuficiencia probatoria (art. 217.6

142 Por cuanto a ellos compete acreditar los hechos constitutivos de sus pretensiones, lo cual se halla en consonancia con las incompletas fórmulas *necessitatis probandi incumbit ei qui agit* y *actori incumbit probatio*.

143 O sea, a estos compete acreditar los hechos impeditivos, extintivos y los excluyentes (excepciones), tesis formulada por CHIOVENDA, recogida en el art. 2697 del CC italiano y predominante en la jurisprudencia hasta época reciente, SERRA, pág. 61, lo que está en armonía, también parcialmente, con la insuficiente máxima *reus in excipiendo fit actor*.

144 STS de 02-12-2003, Sala 1ª, ALMAGRO NOSETTE, FD 1º, consideraciones aplicables a los tres primeros núms. del actual art. 217 LEC.

145 Pauta, con algunas matizaciones, apuntada con anterioridad por SERRA, pág. 65, lo que permite que el juzgador tenga presente determinadas circunstancias de la actuación probatoria del proceso que resulten trascendentes para modificar la atribución del *onus probandi*, ORTELL, pág. 411. Como sostiene CORTÉS, pág. 254, el art. 217.6 LEC tolera que el juzgador utilice la conducta procesal de las partes como criterio de valoración de las pruebas, de manera que antes de aplicar la regla de juicio debe apreciar tal conducta advirtiéndole qué parte «tenía la posibilidad de probar, más fácilmente, la verdad o la incerteza de un hecho, con independencia de quien, de acuerdo con las normas establecidas en el art. 217.2 y 3, tuviera la carga de la prueba, en modo tal que el órgano judicial debe analizar quién ha llevado a cabo la actividad probatoria y en qué condiciones de dificultad la ha llevado a cabo», determinando así si se ha realizado la actividad probatoria, pese a las enormes dificultades, o bien se ha actuado pasivamente respecto de la práctica de la prueba con base en la inexistencia de la carga, con desprecio de la facilidad probatoria del hecho contrario. Expresiones del principio de facilidad y disponibilidad probatoria la constituyen en la *Waffengleichheit* germana —que supone «igualdad de tratamiento de las partes en el proceso de responsabilidad, exige que el médico posibilite al enfermo la prueba de su pretensión»— y, en especial, la referida obligación de documentación (*die ärztliche Dokumentationspflicht*), CABANILLAS, pág. 911.

LEC, criterios que ya se venían aplicando por nuestros tribunales, conectándose con los arts. 24 y 118 CE)¹⁴⁶.

Hasta aquí las comunes reglas que abarca la llamada *regla de juicio* de la carga de la prueba, concebida como instrumento que el ordenamiento ofrece al juez a fin de señalarle, en los supuestos de inseguridad fáctica, cuándo su resolución debe ser absolutoria o cuándo condenatoria, mecanismo lógico que requiere la existencia de duda tras el desarrollo de una mínima actividad probatoria en el proceso y que, en principio, resulta indisponible tanto para los litigantes como para el propio juzgador¹⁴⁷. No obstante, ello no significa que tales pautas sean absolutas, puesto que una aplicación estricta de las mismas podría originar situaciones inaceptables¹⁴⁸; de ahí que el art. 217.5 LEC tolere la posibilidad de establecer un sistema especial de *onus probandi* para casos particulares, dando lugar a modificaciones y exoneraciones legales de la carga de la prueba. Es más, sin necesidad de esta última previsión, las reglas generales (art. 217.2 y .3 LEC) pueden verse modificadas por otras leyes, a veces por la jurisprudencia e, incluso, puede suceder que resulten afectadas por la voluntad de los litigantes,

146 STC 7/1994, de 17-01, Sala 1ª, RODRÍGUEZ-PÍÑERO, FD 6º, párrafo 2º —y las que cita—: «cuando las fuentes de prueba se encuentran en poder de una de las partes del litigio, la obligación constitucional de colaborar con los Tribunales en el curso del proceso (art. 118 CE) conlleva que dicha parte es quien debe aportar los datos requeridos, a fin de que el órgano judicial pueda descubrir la verdad. Asimismo, nuestra jurisprudencia afirma que los Tribunales no pueden exigir de ninguna de las partes una prueba imposible o diabólica, so pena de causarle indefensión contraria al art. 24.1 CE, por no poder justificar procesalmente sus derechos e intereses legítimos mediante el ejercicio de los medios probatorios pertinentes para su defensa... Sin que los obstáculos y dificultades puestos por la parte que tiene en su mano acreditar los hechos determinantes del litigio, sin causa que lo justifique, puedan repercutir en perjuicio de la contraparte, porque a nadie es lícito beneficiarse de la propia torpeza». LLAMAS, *Responsabilidad...*, pág. 313, encuadra tales criterios en la llamada «distribución dinámica de la prueba». En la propia dirección, STS de 02-12-1996, Sala 1ª, ALMAGRO NOSETE, FJ 1º (resolutoria de la casación formulada frente a SAP de Asturias, Sección 6ª, en asunto relativo a un parto que provocó fuerte hemorragia a la embarazada la cual quedó inválida, considerando preciso el tribunal de instancia practicar prueba pericial para mejor proveer, pues la que debió hacerse en el período probatorio ordinario no se pudo ejecutar ante una negativa sospechosa de los peritos médicos que habían sido propuestos por las partes), «inexorablemente va abriéndose camino en esta materia de responsabilidad médica la tesis de no hacer recaer exclusivamente sobre la parte perjudicada la carga absoluta de la prueba, a menos que se quiera, en no pocos casos, dejarla prácticamente indefensa por la dificultad de encontrar profesionales médicos que emitan un informe que pueda, en algunos casos, ser negativo para otro profesional de su misma clase. Por ello va reafirmandose el que el deber procesal de probar recae, también, y de manera muy fundamental, sobre los facultativos demandados, que por sus propios conocimientos técnicos en la materia litigiosa y por los medios poderosos a su disposición gozan de una posición procesal mucho más ventajosa que la de la propia víctima, ajena al entorno médico y, por ello, con mucha mayor dificultad a la hora de buscar la prueba, en posesión muchas veces sus elementos de los propios médicos o de los centros hospitalarios a los que, que duda cabe, aquéllos tienen mucho más fácil acceso por su profesión».

147 De modo que las partes «no impedirán su utilización en los supuestos de hecho incierto, ni tienen resortes para modificar su estructura y contenido, hasta el punto de que esta Sala... ha declarado que sólo se permite el recurso de casación por infracción del artículo 1214 en los supuestos en que el órgano judicial modifique, altere o invierta la estructura de la mencionada “regla de juicio”», STS de 24-05-1999, Sala 1ª, GARCÍA VALERA, penúltimo párrafo, FJ 6º.

148 Como expresa MONTERO, *ob. cit.*, págs. 269 y 270, las reglas sobre el reparto de la prueba son variables en atención a las circunstancias de cada caso; declarándose en STS de 19-11-1990, Sala 1ª, GONZÁLEZ POVEDA, FJ 3º (recaída en asunto sobre nulidad contractual de compraventa de local comercial), «de acuerdo con la doctrina jurisprudencial sobre la carga de la prueba en orden a quien tiene que sufrir las consecuencias de no haber agotado su derecho a probar, en cuanto afirma que no se trata de la aplicación de unos principios inflexibles, sino que dependen de la naturaleza del debate la disponibilidad y la realidad de la prueba, sentencias de 23 de abril de 1986, 24 de abril de 1987, 15 de junio de 1988 y 23 de septiembre de 1989, entre otras».

pero en ninguno de tales supuestos la excepción afecta a la regla del juicio, sino al modo de fijar o completar dicha regla¹⁴⁹.

Supuesto distinto lo constituye la mal llamada *inversión* del *onus probandi* que, *stricto sensu*, sólo resultará posible convencionalmente cuando la norma dispositiva que resulte aplicable lo permita¹⁵⁰, pero nunca legal ni jurisprudencialmente por lo ilógico del diseño¹⁵¹ (pese a que no pocos pronunciamientos se refieran a la misma) dado que su admisión equivaldría reconocer interpretaciones del Alto Tribunal *contra legem* o, en su caso, la concurrencia de dos normas contradictorias reguladoras de la propia actividad que brindarían al juzgador dos criterios contrapuestos de distribución del *onus probandi* aplicables al mismo asunto¹⁵².

149 CORTÉS, págs. 254 y 255, poniendo de relieve que cuando la ley dispone presunciones legales o las partes se valen del «juego presuntivo» tiene lugar una salvedad al principio general —se altera el tema de la prueba y, por tanto, se modifica el objeto del *onus probandi*—, refiriéndose también al art. 10.1 bis de la Ley 26/1984, de 19-07 (“El profesional que afirme que una determinada cláusula ha sido negociada individualmente, asumirá la carga de la prueba”) o a cuando el TS establece la responsabilidad objetiva respecto del art. 1902 CC, en realidad lo que se provoca «es una exoneración de la carga de la prueba, al considerarse que los hechos demuestran por sí mismos, y *prima facie*, un principio de responsabilidad... En definitiva, sea por voluntad de la Ley, sea por aplicación de una determinada doctrina jurisprudencial o por voluntad concorde de las partes, es posible modificar el sistema de carga de la prueba estableciendo exoneraciones de la misma. Quizá todo es manifestación de la aplicación del criterio de la facilidad probatoria».

150 Serían casos de *inversión* convencional —señala CORTÉS, pág. 257— cláusulas del tipo «que dice ser», «peso desconocido» u otras análogas que, conforme a ley, se podrían introducir, p. ej., en los conocimientos de embarque en materia de transporte terrestre, las cuales modificarían el supuesto de hecho del art. 353 CCo, provocando que incumba, llegado el caso, al cargador-actor probar que lo indicado en el conocimiento es exacto (mientras que de ordinario, excluidas tales cláusulas, sería el porteador a quien correspondería demostrar la inexactitud o falsedad de las indicaciones incorporadas en el conocimiento); también ORTELL, págs. 411 y 412.

151 Piénsese lo ridículo que podría resultar, p. ej., en el marco de un contrato de servicios médicos que el facultativo-demandado hubiera de acreditar la relación contractual que le vincula, en su caso, con el paciente, el daño originado al mismo, la infracción de su *lex* (en particular, no haber obrado con la diligencia exigible), así como el iter causal entre la lesión ocasionada y su propia actuación; mientras que al paciente-actor le incumbiría la demostración de los hechos impositivos, extintivos o excluyentes de la pretensión resarcitoria perseguida con su reclamación (como podría ser la acreditación de la diligencia empleada por el profesional frente al cual se dirige en el específico supuesto, esto es, su atemperación a la *lex artis ad hoc*). Ello sí sería verdadera, y absurda, *inversión* de la regla de juicio. Compartimos, con ALBALADEJO, *La presunción de culpa en la responsabilidad extracontractual*, págs. 24 y 25, que, al hablar de *inversión* del *onus probandi*, en realidad «aunque se entienda que se invierte la carga, no es que se invierta en probar lo mismo, pasando de pedírselo al dañado a pedírselo a quien dañó, sino que se libera al primero de la prueba de la culpa del segundo y se pasa a pedir a éste la prueba de *que no tiene culpa*, prueba que es pues *de todo lo contrario* que la otra, y no la misma prueba trasladada a otro», matizando que tal *inversión* «sirve tanto para evocar en breves palabras que se cambia al sujeto que ha de probar (el dañado, y no el dañador), como para apuntar de algún modo que se cambia lo que se ha de probar (la culpa en un caso, y la no culpa en el otro)».

152 Además de lo expuesto en la nota núm. 141, *in fine*, y en la precedente, vid. CABEZUDO, págs. 270 a 273, para el cual «el fenómeno de la inversión de la carga de la prueba constituye sólo una especie del género “modificación de la carga de la prueba” que lo engloba, conviviendo con otros fenómenos que no comportan, en sus justos términos, una inversión sino, más bien, como su nombre indica, una “revelación” o “exoneración” de prueba para algunas de las partes, un desplazamiento en el tema de la prueba que tienen asignado, o una mera modificación, en sentido estricto»; también CORTÉS, págs. 256 y 257, DE LA OLIVA, pág. 304, o ALEMÁN, pág. 22 —«La parte a quien en principio correspondería la carga de la prueba puede verse exonerada de la misma; y quien estaba libre, soportar la carga. A ello se le ha venido a llamar con carácter unívoco, pero erróneamente, “inversión de la carga de la prueba”. Sólo nos encontramos ante la verdadera “inversión” cuando así lo hayan convenido los otorgantes de un negocio jurídico y la norma aplicable, por su naturaleza dispositiva, tolere el cambio. En este caso, la inversión no afecta a la regla de juicio, a la distribución en abstracto de la carga de la prueba; exclusivamente modifica el supuesto de hecho de la norma material»—.

III.3. Carga de la prueba y responsabilidad civil del médico

El reparto de la carga de la prueba suscita innumerables problemas (aspecto advertible inicialmente por la propia complejidad práctica de determinar qué se entiende en cada caso por hechos constitutivos —a cargo del actor—, impositivos, extintivos o excluyentes —de cuenta del demandado—)¹⁵³, pero más aún, si cabe, en el ámbito de las profesiones liberales al cohabitar diversas corrientes, plasmadas jurisprudencialmente e influenciadas por otros tantos principios, que impiden hablar de conclusiones unívocas o pacíficas, de manera singular en sede de responsabilidad médica. En efecto, nuestro Alto Tribunal tiene reiterado hasta la saciedad, posición que se puede reputar tradicional, que:

a) La naturaleza jurídica de la obligación contractual del médico no es la de obtener la recuperación de la salud del enfermo, o sea, curarle (obligación de resultado), sino una obligación de medios por cuanto se obliga a suministrarle los cuidados que requiera según el estado actual de la ciencia médica¹⁵⁴, por ello su responsabilidad ha de apoyarse en una culpa incontestable, es decir, patente¹⁵⁵, que desmascare un desconocimiento cierto de sus deberes, sin que sea exigible al facultativo superar dificultades que puedan ser equiparadas a la imposibilidad, por demandar sacrificios desproporcionados o por otros motivos y, una vez sobrevenido el resultado lesivo, será necesario que el mismo no pueda atribuirse a otras circunstancias «como ocurre en el supuesto de enfermedad sometida, según la prueba pericial, a toda clase de complicaciones»¹⁵⁶, incumbiendo, por ende, la prueba de la negligencia profesional a la parte actora a fin de obtener el resarcimiento de daños y perjuicios.

b) En sede de responsabilidad extracontractual del facultativo a la señalada doctrina se le agrega que no opera aquí la *inversión* de la carga de la prueba, admitida por la Sala 1ª para daños de otro origen¹⁵⁷, siguiendo a cargo del paciente la prueba de la culpa o negligencia correspondiente, debiendo de dejar plenamente acreditado en el proceso que el acto médico o quirúrgico enjuiciado se realizó con infracción o no sujeción a las técnicas médicas o cien-

153 Tal catalogación *chiovendiana* de hechos realmente sólo tiene razón de ser en el proceso y en atención a la carga de la prueba, puesto que «son categorías inexistentes en el derecho material, y la prueba está en la imposibilidad de distinguir, en lo que se refiere a los hechos impositivos, si estamos ante un hecho impositivo o ante la inexistencia de un elemento del supuesto de hecho de la norma principal», CORTÉS, pág. 253.

154 Doctrina adoptada por la jurisprudencia francesa desde 1936, afirmándose el carácter, en principio, contractual de la responsabilidad médica y definiendo la naturaleza de la obligación del médico: «Mais attendu qu'il se forme, entre le médecin et son client, un véritable contrat comportant, pour le praticien, l'engagement, sinon bien évidemment de guérir le malade, ce qui n'a d'ailleurs jamais été allégué, du moins de lui donner des soins, non pas quelconques ainsi que paraît l'énoncer le moyen du pourvoi, mais consciencieux, attentifs et, réserve faite de circonstances exceptionnelles, conformes aux données acquises de la science (Civ. 20 mai 1936, préc.)», PENNEAU, *Encyclopédie...*, pág. 35.

155 Doctrina igualmente recibida de la francesa, YUNGANO y otros, *Responsabilidad profesional de los médicos*, págs. 148 y 149 —con cita de DEMOGUE—, aceptada ocasionalmente en Argentina y basada en la inexactitud de la Medicina, inaceptando dicho autor la gradación de la culpa médica. En la propia dirección, TRIGO, pág. 135.

156 Por todas, FJ 3º de STS de 26-05-1986, Sala 1ª, SANTOS BRIZ, reproducida, p. ej., en STS de 12-02-1990, Sala 1ª, ÁLBACAR LÓPEZ, FD 4º, doctrina seguida, incluso, en la citada STS de 10-12-1996, que enjuicia un supuesto de responsabilidad extracontractual.

157 Posición muy criticada por ALBALADEJO, *La presunción...*, pág. 63, calificándola de que carece de fundamento legal, resultando aplicada «según convenga: sí, en el caso general de daño, no, como regla en el daño por acto médico, y sí, por excepción, en el daño desmesurado por acto médico».

tíficas exigibles (vid. nota núm. 83 de este mismo análisis, en evitación de innecesarias repeticiones).

No sorprende, por tanto, que la mayoría de los procesos en los que se aplica esta tradicional y mayoritaria doctrina concluyan con la desestimación de la pretensión resarcitoria del paciente-actor, el cual ocupa una posición más debilitada o agravada por tres principales motivos: 1º) Por lo general, carece de medios para evaluar la actividad desplegada por el profesional, la cual ignora en la mayoría de ocasiones al ser indocto en ciencia médica¹⁵⁸, resultando exagerado que se le *cargue*, nada menos, con la prueba del daño, de la relación o nexo de causalidad y de la culpa —que no se presume—, «ya que a la relación causal material o física ha de sumarse el reproche culpabilístico»¹⁵⁹; 2º) Se sostiene, además, que en los supuestos en que quepa incardinar la relación médico-paciente en la esfera contractual el facultativo no responde por culpa leve, tesis que no halla cobijo alguno en el CC (art. 1104), obviándose tanto que «el campo de la culpa civil es amplio y residual, abarcando cualquier género de negligencia o imprudencia»¹⁶⁰, como la corriente antes señalada bautizada como *unidad de culpa civil*; y, por último, 3º) El mayor o menor reconocimiento de un encubierto corporativismo profesional que tiene particular incidencia en el colectivo médico, habiéndose subrayado que en los litigios de responsabilidad civil de los médicos late «el problema

158 Como señala DÍAZ MARTÍNEZ, A., *Últimos criterios jurisprudenciales en materia de responsabilidad civil derivada de la asistencia médico-sanitaria*, pág. 63, el *onus probandi* entraña aquí para el actor «una notable dificultad que determina, en no pocos supuestos, la desestimación de su pretensión indemnizatoria», inconveniente advertido con anterioridad por ATAZ, pág. 255.

159 SSTS de la Sala 1ª de 12-07-1988, SERENO VELLOSO, FJ 6º; de 07-02-1990, FERNÁNDEZ RODRÍGUEZ, FD 3º («la mera relación causal material no es suficiente si no se añade la realidad de un elemento intencional o culposo, sin el cual, en la materia de que se trata, referente a la responsabilidad médica no existe responsabilidad, pues... en el nexo causal entre la conducta del agente y la procedencia del daño ha de hacerse patente la responsabilidad de aquél y su obligación de repararlo; y, bajo otro aspecto, en concreta relación con los profesionales sanitarios, en cuanto, en general, queda descartada en su actuación profesional toda idea de responsabilidad más o menos objetiva, para situarnos en el concepto clásico de culpa en sentido subjetivo, como omisión a la diligencia exigible en cada caso», expresión esta última desafortunada por cuanto la culpa en sí no puede ser jamás objetiva); o de 11-03-1991, MARTÍNEZ-CALCERRADA, FJ 3º —«estando, por tanto, a cargo del paciente la prueba de la relación o nexo de causalidad y la de la culpa, ya que a la relación material o física ha de sumarse el reproche culpabilístico (SS 13 Jul. 1987, 12 Jul. 1988 y 7 Feb. 1990), que puede manifestarse a través de una negligencia omisiva de la aplicación de un medio (STS 7 Feb. 1988), o más generalmente de una acción culposa (STS 22 Feb. 1988), y así lo ha estimado en aquellos casos en que se logró establecer un nexo causal entre el acto tachado de culpable o negligente o la omisión de los cuidados indicados y el resultado dañoso, previsible y evitable (SS 7 Feb. 1973, 28 Dic. 1979, 28 Mar. 1983 y 12 Feb. 1990); cuando, por el contrario, no es posible establecer la relación de causalidad culposa, no hay responsabilidad sanitaria (SS 26 May. 1986, 13 Jul. 1987, 12 Feb. 1988 y 7 Feb. 1990)»—.

160 FD 3º, *in fine*, de la referida SAP de La Rioja de 20-02-2004, añadiendo que, contrariamente, para configurar la imprudencia penal del médico «había de considerarse, aparte de los elementos comunes a ambas, acción u omisión voluntaria pero no dolosa, daño, nexo causal y falta de la previsión debida, factor psicológico o subjetivo y eje de la conducta imprudente, en cuanto propiciador de riesgo es imprescindible la concurrencia de un factor normativo externo, representado por la infracción del deber objetivo de cuidado, ya traducido en normas convivenciales o experienciales, tácitamente aconsejadas y observadas en la vida social en evitación de perjuicios de terceros, ya en normas específicas reguladoras de determinadas actividades.... (Tribunal Supremo, sentencias de 22 de septiembre de 1995, 14 de febrero de 1997 y 19 de febrero de 2000)». Como indica TRIGO, págs. 134 y 135, no cabe ceñir sólo la responsabilidad médica a los supuestos de «culpa grave evidentísima o inexcusable» por cuanto al estar en juego la vida humana «la menor imprudencia, el descuido o la negligencia más leves, adquieren una dimensión especial, que les confiere una singular gravedad».

básico del corporativismo a la hora de las pruebas», no pudiendo decidir el juez sin valerse de conocimientos técnicos al encontrarse ante una materia respecto de la que es lego completamente, teniéndose que fiar de unos peritos que adolecen de un corporativismo excesivo, «un defecto común no solamente a la profesión médica, sino a otras, incluida la magistratura, por supuesto: Pero hoy se trata de ustedes, mañana se tratará de nosotros, con toda seguridad»¹⁶¹.

Y resulta ser, precisamente, esta ingente dificultad probatoria para el demandante (tachable, a veces, de *probatio diabólica* y reconocida, incluso, por los propios órganos judiciales¹⁶²) la que ha propiciado que se generen diversas propuestas normativas y teorías —conformadoras de verdaderos expedientes paliativos de la responsabilidad por culpa— a fin de arribar a una solución similar a la ordinariamente aceptada en la esfera de la responsabilidad aquiliana, procurando desplazar unas veces —que no propiamente *invertir*— el *onus probandi* de la culpa al médico —liberando o exonerando de ello a la parte actora—, lo cual se ensambla con una incrementada severidad en la apreciación de su diligencia. En nuestra opinión, podemos resumir las principales proposiciones en cinco:

1º) En primer lugar la Propuesta de Directiva del Consejo de Europa, de 20-12-1990, pretendió establecer en su art. 1.1 el principio relativo a que “*la carga de la prueba de la ausencia de culpa incumbirá al prestador de servicios*”¹⁶³, proposición que no dejó de ser tal. Un nuevo conato fue plasmado en otra Propuesta de Directiva de 18-01-1991, también retirada, que asimismo versaba sobre la responsabilidad del prestador de servicios¹⁶⁴.

2º) Un sector de nuestra Sala 1ª parece perseguir objetivizar la responsabilidad del médico, en especial, cuando los servicios prestados lo han sido dentro del organigrama de la administración sanitaria (responsabilidad objetiva, arts. 106.2 CE y arts. 139 y ss. LRJAP-PAC, véase, sin embargo, la nota núm. 122 de este propio trabajo), tendencia que ha llevado a aquél a sostener, unas veces y en contra de la clásica postura mayoritaria, cierta reformulación del

161 GULLÓN BALLESTEROS, A., *Información y...*, vol. I, págs. 92 y 93, subrayando las dificultades y trabas con que se halla el órgano judicial a la hora de leer los dictámenes periciales que «o no dicen nada, o dicen siempre —la mayoría de las veces— en contra de la posición del actor». No obstante, sería injusto no subrayar la labor desplegada por los médicos inspectores de los distintos servicios de salud en la instrucción de los expedientes, regulándose el régimen disciplinario del personal sanitario en el Capítulo XII (arts. 70 a 75) de la LEMPE. disciplinarios.

162 Así, SSTs de 02-12-1996, Sala 1ª, ALMAGRO NOSETE, FJ 1º, o de 28-12-1998, Sala 1ª, SIERRA GIL DE LA CUESTA.

163 Referida por LUNA MALDONADO, A., *Responsabilidad civil médica: Sistemas de cobertura de riesgo*, pág. 146, subrayando que recoge «lo que se denomina la inversión de la carga de la prueba, que junto al principio de la responsabilidad objetiva ha suscitado un vivo rechazo de los profesionales». También DÍAZ-REGAÑÓN, pág. 353, se refiere a un Proyecto anterior de Propuesta de Directiva de 27-02-1989, sobre la responsabilidad por servicios, mientras que CABANILLAS, págs. 913 y 914, alude al Anteproyecto de Propuesta de Directiva, de 08-11-1989, sobre responsabilidad por los servicios defectuosos que contemplaba expresamente la asistencia sanitaria, cuyo art. 2 permitía a los estados miembros excluirla del ámbito de aplicación de la norma “*siempre que dicho Estado miembro tenga en funcionamiento en la fecha de exclusión un fondo de compensación de responsabilidad sin culpa para las víctimas de tales daños*”, Anteproyecto que respondía a ciertas sugerencias doctrinales (así, PENNEAU, *La responsabilité médicale*, pág. 307, concluye que «La constitution d’un fonds de garantie et la prise en charge automatique des dommages résultant des accidents corporels occasionnés par l’activité médicale... nous semble être une nécessité»).

164 DÍAZ-REGAÑÓN, págs. 349 y ss., exponiendo las posturas doctrinales en torno a tales textos.

componente subjetivo del art. 1902 CC¹⁶⁵ y, otras, a acudir al dictado del art. 28 de la Ley 26/1984, de 19-07, General para la Defensa de los Consumidores y Usuarios¹⁶⁶ (siendo harto complejo justificar una aplicabilidad conjunta de este último precepto y, a la vez, del art. 1902 CC —que regula una responsabilidad fundamentada en la culpa o negligencia del agente—, lo cual no significaría otra cosa sino admitir, por ridículo que pudiese parecer, que la responsabilidad del médico es, simultáneamente, objetiva y subjetiva). Incluso, de modo similar a lo que sucedió en las reclamaciones por daños derivados de la circulación de vehículos a motor, se propugna la conveniencia de elaborar —hablándose ya de *necesidad*— un baremo específico para los daños sanitarios¹⁶⁷.

165 Por todas, la mentada STS de 28-12-1998, Sala 1ª, FJ 1º, tras aludir a una evolución del mentado precepto expresando que disciplina la obligación surgida de un acto ilícito, «...del cual emana la figura de la responsabilidad o culpa extracontractual —también “aquiliana” por haber sido introducida en el área jurídica por la Ley Aquiliana del siglo III antes de Cristo, figura que, en el fondo y forma, está sufriendo una evolución progresiva, no sólo en el campo de la doctrina sino también en el de la jurisprudencia, y ello debido a dos datos remarcables, como son: a) un sistema de vida acelerado y de enorme interrelación, b) la tendencia a maximizar la cobertura en lo posible las consecuencias dañosas de la actividad humana», reputando que ello conduce irremediamente a una objetivación de la responsabilidad, con la consiguiente pérdida de relevancia, en el ámbito sustantivo, de la teoría culpabilista y, en el ámbito procesal, «la imposición de la inversión de la carga de la prueba». Prosigue la resolución que tal aminoración del reproche culpabilístico, «e incluso de la antijuridicidad, que alguna doctrina moderna rechaza como elemento constitutivo, y dicha inversión de la carga probatoria» supone, no obstante, una ingente ampliación de la obligación *in vigilando* y a un plus en la diligencia normalmente exigible, para venir a centrar el análisis del motivo alegado, «...cuyo núcleo es la infracción del art. 1902 del Código Civil», resultando —se dice— indiscutible que la jurisprudencia del TS, en especial la más actual, se dirige hacia el establecimiento de la responsabilidad objetiva y «...así, como epítome de una doctrina jurisprudencial pacífica y ya consolidada, hay que reseñar la Sentencia de 16 diciembre 1988, cuando dice que “la doctrina de esta Sala no ha objetivado en su exégesis del art. 1902 del Código Civil su criterio subjetivista y sí, únicamente, para su más adecuada aplicación a las circunstancias y exigencias del actual momento histórico, ha procurado corregir el excesivo subjetivismo con que venía siendo aplicado”, y, sigue diciendo “por otra parte, dicha corrección, bien se opere a través de la aplicación del principio del —riesgo—, bien de su equivalente del de —inversión de la carga de la prueba—, nunca elimina en dicha interpretación los aspectos, no radical sino relativamente subjetivista con que fue redactado”. Se observa, por tanto, la actual tendencia de transitar hacia una responsabilidad objetiva, en la cual insiste O’CALLAGHAN, pág. 2: «Hace años expuse que la jurisprudencia había pasado de la necesidad de probar la culpa, en una primera fase, a la presunción de culpa o, desde el punto de vista procesal, inversión de la carga de la prueba, segunda fase que se inicia en 1943, y la tercera fase, que comienza en 1981, va decididamente hacia la responsabilidad objetiva».

166 Cuyo ordinal 1º configura un régimen de responsabilidad objetiva, estableciendo su núm. 2: “*En todo caso, se consideran sometidos a este régimen de responsabilidad*”, entre otros que enuncia, los “*productos farmacéuticos, servicios sanitarios,... medios de transporte, vehículos a motor...*”; disposición duramente criticada tanto por la mayoría doctrinal —entre otros, CABANILLAS, pág. 912 y 913, o YZQUIERDO, *Productos...*, pág. 8, al reprochar la dualidad de regímenes de responsabilidad por daños que instaura dicha norma legal, por cuanto dispone «uno general (artículo 26) que establece un sistema de responsabilidad *subjetiva con presunción de culpa*, y otro especial (artículos 28 y 30) de responsabilidad severamente objetiva», estimando que «no se ve con claridad como casan entre sí», de ahí que los adjetivos que le han dedicado otros autores de «incompleta», “caótica” y “desordenada” deben ser los más bonitos que se han utilizado—, como por los propios magistrados de las resoluciones en las que se ha llegado a aplicar —véase, en especial, los apartados A y B del razonamiento 3º contenido en el voto particular emitido por MARÍN CASTÁN en STS de 31-01-2003, O’CALLAGHAN MUÑOZ—. No obstante, O’CALLAGHAN, págs. 21 y ss., mantiene la aplicabilidad de esta norma al consumidor cuando haya padecido, «en nexo causal», daños causados por servicios sanitarios, con cita de diversas SSTs.

167 Así, LUNA MALDONADO, pág. 148 —«La necesidad de un baremo que homogeneice la evaluación de los daños además de ayudar a las resoluciones judiciales, permitiría que una de las iniciativas ya iniciadas, como son las comisiones de arbitraje, tuvieran una referencia que agilizaría y facilitaría su trabajo»-; GALLEGU RIESTRA, S., *Prueba y valoración de daños en la asistencia sanitaria*, pág. 447, o SOTO, pág. 4, («El seguro obligatorio —ha manifestado FELISA PARDO— puede ser el primer paso para implantar un baremo en los daños médicos vinculan-

3º) El profesor ALBALADEJO, con apoyo principal en el art. 1183 CC y rechazando la señalada tesis de la *inversión* del *onus*, mantiene la presunción de culpa del médico y, en consecuencia, el perjudicado-actor sólo ha de probar la autoría de un hecho dañoso (un acto o intervención incorrecta o el indebido o erróneo tratamiento) y la autoría del agente que lo cause (exigida para reclamar daños del ilícito)¹⁶⁸. Considera que la presunción de culpa del deudor, válida para todas las obligaciones contractuales, sirve también para presumir la culpa de quien cause un daño por acto ilícito «porque en la relación acreedor-deudor contractual y en la de dañado-causante del daño, que también son acreedor-deudor extracontractuales, las cosas son lo mismo en cuanto aquí importa, así que debe aplicarse al que causó un daño por acto ilícito, la misma presunción, de que fue por su culpa, que se aplica al deudor que no cumple»¹⁶⁹. Claro está, concluye tal profesor, que esta presunción de culpa del autor de un hecho ilícito no contraría la presunción de inocencia¹⁷⁰, y en una solución próxima a la expuesta se sitúa también ATAZ¹⁷¹.

te para los tribunales»). Recientemente —con motivo de la inauguración, el pasado 28-10-2004, del XI Congreso Nacional de Derecho Sanitario celebrado en el Colegio de Médicos de Madrid—, el presidente de la OMC (destacando «la urgente necesidad de que los médicos cuenten con un baremo objetivo de daños sanitarios, que limitaría las indemnizaciones fijadas por los tribunales de justicia y evitaría la actual huida de las compañías de seguros»); DE LORENZO (en «los últimos años la Comisión de Asuntos Jurídicos y Mercado Interior del Parlamento Europeo ha trabajado en la confección de un baremo europeo de daños personales. En su preámbulo se afirma que el sistema de tasas obliga a construir un baremo en un plano de igualdad y de justicia: a secuelas idénticas, tasas idénticas y reparación idéntica») o PUIG DE LA BELLACASA («el Ministerio de Sanidad, a través de una comisión de estudio, se está planteando la posibilidad de elaborar un baremo para los daños sanitarios»), vid. <http://www.diariomedico.com>, de 29-10-2004.

168 *La presunción...*, págs. 35 a 38, añadiendo que «se entiende que no hay o sí hay culpa médica según el facultativo haya ajustado su actuación o no a la *lex artis ad hoc*», subrayando que su postura importa sólo respecto a la responsabilidad por culpa por acto propio, calificando de errónea y equivocada, nota núm. 7, la posición jurisprudencial que exige la *inversión*. Véase también la nota núm. 82 de este propio trabajo.

169 *La presunción...*, págs. 46 y 47, «O, si se quiere, el art. 1183 aplica un principio que a falta de norma distinta, rige también en materia extracontractual»; matizando, págs. 50 a 52, que «Presumir siempre culpable del autor del acto podría parecer que es tan injusto como presumirlo inocente», reiterando que al actor-dañado le bastaría probar dos cosas: a) Que el demandado hizo el acto, y b) Que al hacerlo obró con culpa. Esto es, pág. 57, «la culpa de quien con acto ilícito causa daño a otro, se presume en todo caso, sea culpa médica o no médica, de modo que no tiene que probarla el dañado, sino que para exculparse tiene el agente que probar su inocencia».

170 *Ob. cit.*, págs. 55 y 56. La postura defendida por ALBALADEJO no es compartida por el Alto Tribunal desde el momento que declara: «Sostener, sin más, que siempre se presume la culpa del deudor (médico en el caso de autos) en base al art. 1183 C.c. no es sino simplificar el problema y desconocer que este art. sólo se refiere a las obligaciones de dar al incumplirse, entonces, la accesoria de conservar, ex art. 1094 C.c., mientras que en sede de responsabilidad médica, la prestación de hacer o “facere” profesional o medial (salvo en la singularidad de la cirugía estética, Sent. 28-6-1997, o cuando el resultado dañoso en el paciente sea tan desproporcionado por su gravedad o magnitud, que revela una actuación profesional carente de la exigible diligencia) es inconcusa» (entre otras, STS de 13-04-1999, Sala 1ª, MARTÍNEZ-CALCERRADA, FJ 3º), argumentos —empleados también en STS de 16-12-1997— a los cuales se encarga de responder el primero, *ob. cit.*, págs. 39 y 40. En contra también LUNA YERGA, págs. 13 y 14. Opinamos que cada cual es libre de calificar como desee tal posición (simplista, simplificadora, etc.), pero no cabe duda que resulta sumamente efectiva y el precepto en cuestión ahí está.

171 Al resaltar —con referencia al derogado art. 1214 CC, actual art. 217 LEC—, que cargar al paciente con «la prueba de la falta de diligencia médica es, en la práctica, conseguir que le sea muy difícil alcanzar una sentencia condenatoria. También lo es que no sería justo presumir una culpa médica ante cada fracaso. Por ello, ninguna de las dos soluciones es totalmente satisfactoria, y parece que lo adecuado es exigir al médico la prueba de su diligente cumplimiento y al enfermo la de la ausencia del mismo...: el enfermo ha de probar la existencia de la obligación y su incumplimiento, y el médico ha de probar que cumplió con toda la diligencia exigible», pág. 255, de modo que «la fuerza mayor y el caso fortuito quedan aquí fuera de lugar pues el médico cumple con actuar diligentemente y debe

4º) Otro recurso —y no pocas veces artificio— al cual se suele acudir para que el facultativo no quede *impune* ante una reclamación por daños lo constituye el alegato a que ha inobservado, en el acto o tratamiento específico, su obligación de información, de manera singular en el marco del conocido *consentimiento informado*¹⁷², hecho constitutivo que al actor le bastaría simplemente con invocar y que provoca (al integrarse en la *lex artis*, como tenemos dicho) que el facultativo *cargue* con la demostración de que no ha sido así (sobre todo, por operar el art. 217.6 LEC, *Waffengleichheit*)¹⁷³ o, de haber infracción, que se ha producido dentro de los límites legalmente establecidos (art. 9 LBAP-DOID). Ello ha supuesto que ciertos autores mantengan que si se vulnera, por parte del médico, este deber previo de información emerge, sin más, una imputación «objetiva al médico infractor, del daño sufrido» por el paciente (criterio que nos parece inmoderado, excepto en los casos en que la actividad médica, propiamente dicha, consista en obtener un *opus* y aquellos otros de medicina satisfactiva en los cuales el deber de información se enfatiza por la prescindibilidad o no urgencia de la intervención). En este sentido se afirma que el nexo causal a establecer liga «el incumplimiento del médico obligado a informar a su paciente, con el resultado que supone los daños provocados por el tratamiento o intervención a la que el enfermo es sometido. Y es que en este supuesto el médico priva al paciente de su derecho a la autodeterminación, ejercitando una facultad que tan sólo pertenece al ámbito de la voluntad del enfermo, con lo que el resultado que se produce es la asunción por parte del profesional de todos los riesgos que entraña el tratamiento que instaura y por tanto, en consecuencia, de los daños que éste provoque»¹⁷⁴.

probar esto, no el caso fortuito o la fuerza mayor». En contra parece posicionarse SERRA, págs. 71 y 72, entendiendo que en la exigencia de responsabilidad por negligencia profesional no es conveniente acudir a la regla conforme a la cual el demandado ha de probar su falta de culpa y, en su caso, la producción de caso fortuito.

172 Caracterizándolo cierta jurisprudencia, exageradamente, a partir de la STS de 12-01-2001, Sala 1ª, MARTÍNEZ-PEREDA nada menos que de derecho humano o fundamental.

173 Máxime si tal información previa, en la cual se centra el consentimiento legitimador del acto o intervención médica por parte del paciente informado, se suministra de forma oral (art. 8.2 LBAP-DOID, aunque tal norma apunte que la verbal será la forma general —sin perjuicio de hacerse constar por escrito en la historia clínica, art. 4.1—, un mero vistazo a los supuestos en que habrá de adoptar la forma escrita permite llegar, más bien, a la solución contraria: “intervención quirúrgica, procedimientos diagnósticos y terapéuticos invasores y, en general, aplicación de procedimientos que suponen riesgos o inconvenientes de notoria y previsible repercusión negativa sobre la salud del paciente”). Al respecto, DÍAZ MARTÍNEZ, págs. 53 a 57, con cita de numerosos pronunciamientos, advierte la tendencia de conectar el reparto del *onus probandi* en la parcela de la responsabilidad médica con el deber del facultativo de informar al paciente, basándose en la doctrina del TC indicadora que la imposición a uno de los litigantes de una prueba muy dificultosa vulnera el derecho a la tutela judicial efectiva.

174 LÓPEZ Y GARCÍA DE LA SERRANA, J., *El consentimiento informado y la responsabilidad civil médica*, siguiendo a DE ÁNGEL, pág. 11, discrepando asimismo respecto a que separa la *lex artis* y el deber médico de información. Con anterioridad, una solución similar proporciona PELAYO GONZÁLEZ-TORRE, A., *La Intervención Jurídica de la Actividad Médica: El consentimiento informado*, págs. 106 y 107, cuando defiende que con la exigencia del *consentimiento informado* el margen de no incriminación para el médico disminuye, por cuanto la responsabilidad surgirá, en caso de faltar información o no recabarse el consentimiento, materializado el daño «aunque no se pruebe la negligencia, o haya sido fruto del azar, o de la elección de una terapia en principio correcta pero que luego se demostró inoportuna... Así es como el consentimiento redistribuye los riesgos, tan frecuentes en esta actividad. No recabar el consentimiento es tenida como una falta de diligencia, como una actividad responsable, que se considera la causa del daño, haciendo palmaria la relación de causalidad entre la actividad y el daño, ya que se presume que no se hubiera consentido de haber sido informado»; y, a *sensu contrario*, parece acogerse también en STS de 26-02-2004, Sala 3ª, SIEIRA MIGUEZ —la ausencia de consentimiento «constituye una mala praxis médica. Sin embargo, no puede dar lugar a responsabilidad patrimonial si del acto médico no se deriva daño alguno para el paciente», esto es, si se hubiese derivado un daño sí podría originar responsabilidad—.

Por contra, creemos que la omisión, culpable o no, de este deber de información no basta para la reparación de todos los eventuales daños que se puedan originar por la actividad médica, persistiendo un evidente problema de imputación. En efecto, cabría apreciar, a lo sumo, tres de los requisitos para declarar la responsabilidad civil del médico: concurrencia de una omisión objetivamente imputable al médico (esto sí, incumplimiento del referido deber de recabar el previo *consentimiento informado*, incluido en su *lex*), su culpa o negligencia en la misma y, finalmente, la realidad —en su caso— del daño ocasionado al paciente, pero se echaría en falta la existencia del cuarto elemento (nexo causal), siendo evidente que los daños o perjuicios derivados del acto o tratamiento médico con incumplimiento del deber previo de información jamás resultarán consecuencia necesaria de la referida inobservancia, dado que los mismos se podrían producir, incluso, tras haberse suministrado al paciente la información más completa o exhaustiva. No concurre, en definitiva, el necesario nexo causal entre la conducta del agente (médico) omitiendo el previo *consentimiento informado* del paciente y los posibles daños (salvo el moral, en su caso) que se produzcan a este último. Lo único que cabría reparar o compensar económicamente, llegado el caso —pero por el cauce de la sustitución, más que hablar aquí de indemnización—, tras incumplirse el deber médico de recabar este *consentimiento informado* sería, a lo sumo, el daño moral justificado por la lesión al paciente en su autodeterminación personal¹⁷⁵, al privársele de la posibilidad de decidir *informadamente* si se sometía o no a la práctica del acto o tratamiento médico de que se tratare.

5º) Para finalizar este análisis hemos de referirnos, ineluctablemente, a la prueba de presunciones como mecanismo al que también se acude para favorecer la efectividad de los principios *pro damnato* o *favor debilis* en procesos por responsabilidad médica. Ocurre que, en ciertos supuestos, el convencimiento a que llega el juzgador sobre la posible culpa del demandado se apoya en presunciones que el mismo verifica y que, por ello, se denominan —en contraposición a las *legales*— *judiciales* (*presumptio hominis* o *presumptio facti*)¹⁷⁶, subrayándose su naturaleza subsidiaria o supletoria¹⁷⁷. Como se conoce, tales presunciones consisten en un

175 Para ATAZ, págs. 81 y 82, «por el simple hecho de que un médico emprenda un tratamiento sin ponerlo en conocimiento del paciente, informándole y solicitando su consentimiento, no se engendra automáticamente su responsabilidad... Certo que es posible que en estos casos haya un *daño moral* por el atentado sufrido en la libertad personal. Sin embargo, parece que cuando haya un *beneficio físico*, este quizá pueda *compensar* el daño moral sufrido, excluyendo así la posibilidad de indemnización». Acerca del requisito de la relación de causalidad con motivo de una intervención quirúrgica STS de 25-09-2003, Sala 1ª, GONZÁLEZ POVEDA, FD 2º o, siguiendo particularmente la postura que sostenemos, STS de 08-09-2003, misma Sala, ALMAGRO NOSETE, FJ 2º y 3º.

176 Para GÓMEZ ORBANEJA, págs. 290 y 291, resultan ser indicios; pero SERRA, pág. 617, sostiene que «la presunción judicial es distinta al indicio, como la luz de la lámpara que la produce», con cita de DEVIS ECHANDÍA.

177 SSTS de 28-06-1990, Sala 1ª, MORALES MORALES, FD 4º -y las que recoge—, «la capacidad mental se presume siempre mientras no se destruya por una prueba concluyente en contrario, requiriéndose en consecuencia de una cumplida demostración mediante una adecuada prueba directa... por lo que no es posible que la referida presunción legal y jurisprudencial pueda ser destruida mediante otra presunción de las llamadas «de hombre» (*presumptio hominis*) o «presumptio facti»), contempladas en el artículo 1253 del Código Civil»; o de 05-07-1990, Sala 1ª, FERNÁNDEZ RODRÍGUEZ, FJ 2º, «existiendo pruebas directas, la sentencia recurrida no procuró de acudir a pruebas supletorias, como es la de presunciones, puesto que, como ha declarado con reiteración esta Sala, el carácter supletorio de la prueba de presunciones impone que sólo debe utilizarse cuando el hecho dudoso no tenga demostración eficaz por los demás medios». No obstante, tal rasgo es reprochado por un sector doctrinal que mantiene que «la realidad es divergente de lo que la apariencia muestra... pese a fundamentar realmente los Tribunales el fallo en la presunción, podrá darse el caso normal de no reconocimiento por éstos de tal mecanismo», DÍAZ-REGAÑÓN, págs. 38 y 39, con cita de SERRA.

ejercicio lógico a través del cual una afirmación fáctica, incierta o ignorada, se juzga producida partiendo de otra que se encuentra plenamente demostrada¹⁷⁸, no constituyendo medio de prueba sino método probatorio que se traduce en exonerar de la prueba —en un favor, en suma, dispensando de la *carga* de tener que probar—¹⁷⁹. En su estructura, tal presunción se compone de dos afirmaciones (hecho base o indicio, que ha de estar totalmente acreditado o admitido, y hecho presumido o presunto) y un enlace (refiriéndose a dicho método probatorio el art. 386 LEC que, con ciertas variaciones, resulta ser el homónimo del anterior art. 1253 CC)¹⁸⁰. Bajo este ángulo, en apretado resumen, los elementos de la presunción judicial, trasladados al marco de la responsabilidad médica, serían ¹⁸¹: a) Existencia de una afirmación base o indicio incorporada al litigio y debidamente acreditada (anterior art. 1249 CC); esto es, el daño o la lesión provocada al paciente con ocasión de un actuación médica; b) Existencia de la afirmación presunta o presumida, diferente del indicio y relevante para el litigio, extraída por el juzgador, que no sería otra que la culpa o negligencia del facultativo en su actividad; y c) Enlace o vínculo lógico entre las dos afirmaciones fácticas anteriores llevado a cabo por el juzgador al aplicar máximas de la experiencia en cada supuesto específico¹⁸².

En la parcela que nos ocupa, a tal consecuencia se llega por aplicación de la máxima anglosajona *res ipsa loquitur* (o *the things speaks for itself*, esto es, las cosas *hablan* por sí mismas)¹⁸³ que, al fin y al cabo, no deja de ser una presunción judicial de culpa en el caso

178 Con MONTERO, supone un razonamiento a virtud del cual, arrancando de un hecho que está probado o admitido por las dos partes, se llega a la consecuencia de la existencia de otro hecho que constituye el supuesto fáctico de una norma, atendiendo al supuesto lógico existente entre ambos, GÓMEZ COLOMER, pág. 343. La STS de 20-10-1975 la llegó a definir como «un silogismo, un proceso lógico que partiendo de una premisa constituida por unos hechos probados induce a una consecuencia necesaria, racional y lógica según las normas del criterio humano».

179 GÓMEZ ORBAJENA, pág. 292, o GÓMEZ COLOMER, pág. 343. En la LEC ello es deducible del Capítulo VI, Título I de su Libro II —“De los medios de prueba y las presunciones”—, si entendemos que con ello se desea establecer tal separación, no mencionando el art. 299 —que enumera los medios de prueba— las presunciones.

180 Declarándose en STS de 30-06-1988, Sala 1ª, GONZÁLEZ ALEGRE Y BERNARDO, FD 4º, con referencia al derogado art. 1253 CC, que tal precepto «dispone como requisito de toda presunción no establecida por la Ley que entre el hecho demostrado... y el que se trate de deducir... haya un enlace preciso y directo según las reglas del criterio humano; según doctrina de esta Sala las reglas del criterio humano no son otras que las de la lógica o recta razón, y en este sentido dicho enlace no ha de consistir en otra cosa sino en la conexión o coherencia o congruencia entre ambos hechos de suerte que el conocimiento de uno nos lleve, como consecuencia obligada de aquella lógica o recta razón, al del otro».

181 DÍAZ-REGAÑÓN, págs. 33 a 35, que parece seguir a SERRA, págs. 621, 622, 784 y 785.

182 Se discute si tal enlace posee carácter inductivo o deductivo (criterio éste mayoritario), habiéndose llegado a considerar que se trata de una deducción basada en previa inducción y regulada por máximas de la experiencia, MUÑOZ SABATÉ seguido por SERRA, pág. 622 *in fine*.

183 PRINCIGALLI, tras aceptar que uno de los problemas «più difficili da risolvere nella materia della responsabilità medica è senza dubbio quello relativo alla prova», resalta cómo la Sentencia de 21-12-1978 del Tribunal de Casación italiano ya sostuvo que «basta, per condannare il medico, una prova indiziaria, si è parlato di una vera e propria inversione di tendenza più favorevole all'attore», admitiendo que «sottolinea che il criterio adottato dalla corte è assai simile a quello che nel mondo giuridico anglo-americano viene designato con la formula *res ipsa loquitur*», La..., págs. 162 y 163, nota núm. 169, recordando que en la jurisprudencia alemana es principio consolidado «addossare al medico l'onere della prova del nexo di causalità in caso di colpa grave (*grober Behandlungsfehler*)»; LLAMAS, *Responsabilidad...*, págs. 308 y 309, señalando que ya CICERÓN advirtió que «en ocasiones, no hace falta que hable el hombre, porque las cosas “gritan o hablan por sí mismas”» y, aunque nuestros tribunales y los italianos han aplicado dicha máxima bajo la expresión *quod plerumque accedit*, su ámbito más efectivo lo ha encontrado en el área del *Common Law*, concretamente, en casos de negligencia.

concreto, deducida de un hecho demostrado y evidente cuando, en general, a la afirmación base o efecto dañoso no quepa aplicar circunstancias ajenas a la propia intervención médica realizada, arribándose entonces a la necesaria conclusión de una presunción resultado de responsabilidad profesional. Los presupuestos para su aplicabilidad se pueden extractar en tres¹⁸⁴: 1º) Producción de daño que, de ordinario, no tiene lugar sin el comportamiento negligente de una persona; 2º) Que el hecho dañoso sea originado por *algo* (instrumental) que se encuentre dentro del círculo de dominio o control del demandado, y 3º) Que en la producción del daño no se derive culpa alguna del perjudicado o de un tercero.

En líneas generales, sin desconocer los notables esfuerzos de ciertos autores para discriminar otras figuras con cierta autonomía o sustantividad propias¹⁸⁵, formulaciones de esta misma presunción *res ipsa* (que tan sólo difieren en el *nomen* participando, por tanto, de la propia naturaleza, provocando la reducción o exoneración —en beneficio del paciente— de la carga de demostrar el preciso nexo causal entre la actuación médica desplegada y el daño irrogado)¹⁸⁶ son:

A) La llamada prueba *prima facie*, de *primera impresión* o *primera vista* (*Auscheinsbeweis*, en la doctrina alemana)¹⁸⁷; de acuerdo con la cual para acreditar la culpa

184 Con matices, LLAMAS, *La responsabilidad...*, págs. 426 y 427; *Responsabilidad...*, pág. 310; DÍAZ-REGAÑÓN, págs. 173 a 175 —siguiendo a LOUISSELL y WILLIAMS, considerando que dicha regla se caracteriza por ser una presunción judicial de culpa en un supuesto concreto, lo que reafirma en buena parte de su trabajo, *pássim*—.

185 CABANILLAS, págs. 911 y 912, o LLAMAS, *Responsabilidad...*, págs. 308 y ss.

186 Así, en Francia, la tesis de la *faute virtuelle* emergerá por influenciarse la jurisprudencia de la propia máxima del *Common Law res ipsa loquitur*—, si bien aparece enunciada —mejor, enmascarada— bajo aquella expresión, sintetizándose en que el anormal resultado de una intervención permite presumir que la falta, aún no apareciendo probada positivamente, ha sido cometida por su autor. Así, MEMETEAU, G., *Le droit médical*, págs. 464 a 466, con cita de diversos pronunciamientos, tras señalar que «Dans le domaine médical, les patients ont souvent trouvé en la personne de magistrats des alliés», concluye —con TUNC y SAVATIER— que «On a écrit sur l'influence en jurisprudence française, de la maxime de Common Law *res ipsa loquitur*: "Même lorsque l'obligation du médecin est, comme en règle générale, une simple obligation de diligence, il est des résultats qui font présumer la faute. Bien qu'il ne l'énonce pas expressément, sinon par la notion de faute virtuelle, le droit français ne peut manquer d'admettre parfois la maxime de Common Law. Qu'un certain traitement ou une intervention chirurgicale, provoque un certain résultat, peut suffire à établir la faute du médecin ou du chirurgien"... "Il n'y a pas de différence entre les effets juridiques de cette maxime et ceux de la doctrine des présomptions mentionnées à notre Code civil"»; también PENNEAU, *La responsabilité médicale*, pág. 80 —«En réalité, la faute virtuelle es le fruit d'un raisonnement *a contrario*», equiparándola a las «présomptions de l'homme de l'article 1353 du Code civil»—, o en *La responsabilité du...*, pág. 43; asimismo PARODI, pág. 231 —«Nel caso di intervento di facile esecuzione, non si verifica un passaggio da obbligazione di mezzi in obbligazione di risultato... ma opera il principio *res ipsa loquitur*, ampiamente applicato in materia negli ordinamenti anglosassoni... inteso come "quell'evidenza circostante che crea una deduzione di negligenza"»-; MOSCA, D., *Medico, responsabilità e chirurgia estetica*, pág. 4, etc. ; incluso LLAMAS, *Responsabilidad...*, pág. 311, tras disociar tales figuras, admite que no observa «grandes diferencias» entre el principio *res ipsa loquitur* y la prueba de presunciones del art. 1253 CC (precepto derogado, actual art. 386 LEC).

187 PRINCIGALLI, págs. 81 a 83, «In questo caso si presume fino a prova contraria la colpa del medico e il nexo di causalità... La presunzione può essere vinta in maniera relativamente semplice. Basta che il medico provi che nel caso concreto è sopravvenuto un fatto o una circostanza che ha determinato un decorso atipico della malattia... L'*Auscheinsbeweis* riguarda il problema del convincimento del giudice nella libera valutazione dell'prove», a la que sigue, entre otros, DÍAZ-REGAÑÓN, págs. 183 y ss. (tanto el principio anglosajón *res ipsa loquitur* como la prueba *prima facie* «desempeñan el mismo papel en el ámbito probatorio»); también LLAMAS, *La...*, págs. 426 y 427, *Responsabilidad...*, págs. 311 y 312 —poniendo de relieve, nota núm. 45, el parecer contrario de SANTOS BRIZ, JORDANO FRAGA e YZQUIERDO a calificar la prueba *prima facie* como presunción, que reputan prueba directa—. Por su parte, muestra FERNÁNDEZ HIERRO, págs. 115 a 117, determinadas SSAP que han aplicado esta doctrina de la prueba *prima facie*, así, SS. de 20-11-1986 (Oviedo), de 22-05-1989 (Madrid, Sección 10ª) o de 01-10-1993 (Asturias).

sería suficiente que el paciente describiese hechos que, según la experiencia general, hicieran muy probable la culpa; en definitiva, se trataría de supuestos de presunción de culpa del médico, en principio evidente, en los que habría una mayor probabilidad para deducir el resultado culposos (p. ej., aparición de gasas o tijeras olvidadas por un cirujano en el organismo del paciente, contagios o transmisiones de virus por no proceder a la separación de enfermos que se hallan en la misma habitación, etc.).

B) La tesis francesa de la culpa virtual (*faute virtuelle*)¹⁸⁸, semejante a la anterior al consistir en que, mediante una operación intelectual o deducción obtenida de anómalas consecuencias, se deja sentado que el médico no ha obrado conforme con los datos actuales de la ciencia, inobservando la diligencia debida en su quehacer profesional; esto es, tal teoría postula que si no se hubiera incurrido en culpa no se habría producido el evento dañoso, en consecuencia, la comprobación del daño hace presumir que existió culpa del facultativo. Dicha teoría mitiga, por tanto, el *onus probandi* respecto del paciente puesto que la culpa se deduce de determinados hechos que, valga la expresión, *prima facie* permiten presumirla según las reglas de la lógica, suponiéndose negligencia en el profesional en cuanto la experiencia común desvele que, en el caso concreto y en situaciones normales, ciertos accidentes no sucederían si no interviene inexcusable ineptitud o falta de cuidado en el agente.

C) La llamada, jurisprudencialmente, teoría, doctrina o *técnica* del daño o resultado desproporcionado, que viene a ser mimética aplicación práctica de la *res ipsa loquitur* (iniciada en STS 02-12-1996 y continuada en SSTS de 08-09-1998, GONZÁLEZ POVEDA, FD 2^o¹⁸⁹; de 22-05-1998, ALMAGRO NOSETE, FD 3^o —y las que cita—¹⁹⁰; de 28-12-

188 PRINCIGALLI, págs. 118 y 119, para la cual supone «L'espédiente più efficace per aggirar l'osacolo della prova della colpa è quello di ricorrere alle presunzioni di fatto», situando su punto de partida en la una S. de 31-05-1960, del Tribunal de Instancia de *La Seine*; DÍAZ-REGAÑÓN, págs. 193 a 195 —tratándose de una «corriente similar en sus efectos» a la prueba *prima facie*, ocasionando problemas parecidos que «sus figuras homólogas en el resto de los países de nuestro entorno» y careciéndose de unanimidad doctrinal a fin de identificar conceptualmente «la *faute virtuelle* y la presunción judicial como tal»-; LLAMAS, *Responsabilidad...*, págs. 312 y 313 —manteniendo que dicha *faute* se aproxima también «a la regla *res ipsa loquitur* y sin dejar de ser también una presunción judicial» confunde culpa con causalidad, reflejando SSTS que la acogen (de 04-11-1992, 18-02-1997, de 13-12-1997, 19-02, 08-09, 09-12 y 12-12 de 1998).

189 La «doctrina sobre la carga de la prueba...se excepciona... en aquellos casos en que por circunstancias especiales acreditadas o probadas por la instancia, el daño del paciente es desproporcionado, o enorme, o la falta de diligencia e, incluso, obstrucción o falta de cooperación del médico, ha quedado constatado por el propio Tribunal, en los términos análogos a los de, entre varias, las SS 29 Jul. 1994, 2 Dic. 1996 y 21 Jul. 1997» (S 19 Feb. 1998); afirmando la S 2 Dic. 1996 que «asimismo debe establecerse que no obstante ser la profesión médica una actividad que exige diligencia en cuanto a los medios que se emplean para la curación o sanación, adecuados según la *lex artis ad hoc*, no se excluye la presunción desfavorable que pueda generar un mal resultado, cuando éste por su desproporción con lo que es usual comparativamente, según las reglas de la experiencia y el sentido común, revele inductivamente la penuria negligente de los medios empleados, según el estado de la ciencia, y el descuido en su conveniente y temporánea utilización».

190 «Si se repara en la desproporción que existe entre el diagnóstico que establece el médico de urgencias (flemon dentario) y el luctuoso y grave resultado (muerte del paciente)... se infiere que estamos en presencia de uno de esos casos, en los que, conforme a la doctrina de esta Sala, corresponde a los médicos y centro sanitario implicados, en función de su cercanía a las fuentes de prueba y su mejor posición para acceder a las mismas, la carga de probar que el hecho fue imprevisible y no evitable, destruyendo la presunción de culpa que genera la anormalidad de lo que ocurrió, según las pautas que recogen las máximas de experiencia»

1998, FD 1^o191; de 31-01-2003, FJ 2^o192 o, más recientemente, en la de 17-11-2004, SIERRA GIL DE LA CUESTA, FD 6^o).

Y tal vez tengan razón quienes vislumbran¹⁹³ que todas estas extravagantes construcciones (presunciones de hecho, en suma) podrían enmarcarse en los más extensos criterios del art. 217.6 LEC —que acoge, aún implícitamente, el criterio de normalidad o probabilidad¹⁹⁴; apreciándose que, conforme con las mismas¹⁹⁵, se va abriendo paso en el campo de la responsabilidad médica la doctrina que establece la presunción culposa de toda acción u omisión generadora de un daño indemnizable, a no ser que el médico (agente) demuestre haber procedido con la debida diligencia según las circunstancias de lugar y tiempo (*lex artis ad hoc*), mudándose la tradicional inclinación de nuestra jurisprudencia de *no invertir el onus probandi* —entiéndase exonerar al actor de probar la culpa— en tales hipótesis, por cuanto una vez acreditado por el perjudicado un anómalo evento dañoso se presumirá entonces culpable la conducta del galeno, recayendo sobre él la *carga* de acreditar los diversos motivos que produjeron el resultado favoreciéndose, en último término, a la parte más *frágil* de la relación (el enfermo).

191 Expresando ALONSO, pág. 48, con referencia expresa a la misma, que realmente lo que persigue es «suavizar al paciente la carga de la prueba —en algún supuesto, incluso su desplazamiento al médico causante del daño—, porque se ha puesto de manifiesto la vulneración de la *lex artis*: acreditando mediante *presunciones* la negligencia profesional...», cuando los indicios son muy cualificados, anormales y el daño irrogado al paciente es desproporcionado; los hechos lesivos son tan patentes, que *prima facie* (Anscheinsbeweis: prueba por apariencia, en la jurisprudencia alemana), denotan responsabilidad».

192 «La responsabilidad médica del demandado deriva esencialmente de la doctrina del resultado desproporcionado, del que se desprende la culpabilidad del autor... que corresponde a la regla *res ipsa loquitur* (la cosa habla por sí misma) de la doctrina anglosajona, a la regla *Anscheinsbeweis* (apariencia de la prueba) de la doctrina alemana y a la regla de la *faute virtuelle* (culpa virtual), que significa que si se produce un resultado dañoso que normalmente no se produce más que cuando media una conducta negligente, responde el que ha ejecutado ésta, a no ser que pruebe cumplidamente que la causa ha estado fuera de su esfera de acción».

193 Así, además de la citada STS de 02-05-1998, claramente la SAP de Barcelona de 25-09-1995, Sección 14^a, VALLS GOMBÁU, FJ 2^o, ordinal 3^o «En relación con la carga probatoria, se pronuncia la jurisprudencia... por la obligación del sujeto que ha sufrido el daño de su demostración, sin descartar, en determinados casos, por aplicación del principio de normalidad y facilidad probatoria, que producidas las lesiones y que éstas no resulta posible explicarlas sino acudiendo a la existencia de una falta médica, se admite una presunción de culpa cuando se constata la presencia de una anomalía en la prestación del servicio, produciéndose una inversión de la carga de la prueba... es decir cuando el resultado “per se” ya constituye una prueba de la culpa o negligencia. En dichas circunstancias cuando dicho resultado evidencia una anomalía de la prestación (“*res ipsa loquitur*”) y dado que es el médico o facultativo quien tiene a su inmediata disposición las fuentes de prueba habrá que justificar que no existe la negligencia imputada, lo que se ha denominado como “culpa virtual”, por no ser la consecuencia final producto de una terapia normal y adecuada, y consecuentemente se afirma una “...conclusión presuntiva de que hubo en el acto (operativo o médico) algún descuido...” (STS 12 febrero 1990). Ello no es sino consecuencia de que la excesiva rigidez en orden a una imposición del “onus probando” al paciente que carece de elementos y conocimientos para contrarrestar los del facultativo se le coloca en una situación de desigualdad que debe erradicarse. En todo caso, tiene el profesional médico una “carga” para proporcionar la necesaria documentación a fin de comprobar la regularidad de su actuación»; también LLAMAS apunta que tales «fenómenos» podrían incluirse en el más amplio de «distribución dinámica de la prueba», *Responsabilidad...*, pág. 313, porque distribuye el *onus probandi* obligando a «aportar cada una de las pruebas a aquella parte que se encuentre en mejores condiciones de hacerlo».

194 Según el cual un evento se considera *normal* «cuando sucede con cierta frecuencia o habitualidad, según el curso normal de los acontecimientos. Por este motivo, la mayor probabilidad de que un determinado hecho se haya desarrollado conforme a tales parámetros de normalidad pone su prueba a cargo de quien afirma un acaecimiento anormal o excepcional en ese contexto», LUNA YERGA, pág. 10.

195 Opinando DÍAZ-REGAÑÓN, nota núm. 267, «la poca trascendencia a la hora de calificar los supuestos de una u otra forma».

IV. BIBLIOGRAFÍA

- AA VV: *Información y documentación clínica*, volumen I, CGPJ — Secretaría General Técnica del Ministerio de Sanidad y Consumo, 1997.
- ALBALADEJO GARCÍA, M.:
— *La presunción de culpa en la responsabilidad extracontractual*, discurso leído en la sesión inaugural del Curso Académico 2003-04, Real Academia de Jurisprudencia y Legislación, 10-11-2003.
— *La prueba de la culpa en la responsabilidad por acto ilícito*, discurso ofrecido con motivo de su investidura como Doctor Honoris Causa por la Universidad de Alicante, <http://www.ua.es/es/presentacion/doctores/albaladejo/Discurso%20Albaladejo.html>, 28-01-2003.
- ALEMAÑ CANO, J.: *La prueba de testigos en el proceso penal*, Publicaciones de la Universidad de Alicante, 2002.
- ALMAGRO NOSETE, J.: *Teoría general de la prueba en el proceso penal*, en «La prueba en el proceso penal», CGPJ, 1992.
- ALONSO PÉREZ, M.: *La relación médico-enfermo, presupuesto de responsabilidad civil. (En torno a la «lex artis»)*, en «Perfiles de la responsabilidad civil en el nuevo milenio» (MORENO MARTÍNEZ, J. A., coord.), Dykinson, 2000.
- ARASA, F.: *Los trasplantes cardiacos ante la ética médica*, en «Folia Humanistica. Ciencias, artes, letras», tomo VI, núms. 67-68, (edición Biohorm para los Sres. médicos, núm. 18), julio-agosto de 1968.
- ARQUILLO COLET, B.: *Seguro y responsabilidad patrimonial de la Administración Pública Sanitaria*, en <http://www.indret.com>, enero de 2004.
- ATAZ LÓPEZ, J.: *Los médicos y la responsabilidad civil*, Montecorvo, 1985.
- BADOSA COLL, F.:
— Artículo 1101, en *Comentario del Código Civil*, tomo II (PAZ-ARES RODRÍGUEZ, C.; Díez-PICAZO PONCE DE LEÓN, L.; BERCOVITZ, R.; SALVADOR CODERCH, P., dirs.), Ministerio de Justicia, 1991.
— *La diligencia y la culpa del deudor en la obligación civil*, Publicaciones del Real Colegio de España, 1987.
- BARCIA, D.: *Aspectos éticos de la relación médico-enfermo*, en «Cuestiones de Antropología y Bioética» (PASTOR GARCÍA, L. M., ed.), Universidad de Murcia, 1993.
- BELTRÁN DE HEREDIA DE ONÍS, P.: *El buen padre de familia*, en «Estudio de Derecho Civil en homenaje al Profesor J. Beltrán de Heredia y Castaño», Universidad de Salamanca, Publicaciones del Departamento de Derecho Civil, 1984.
- CABANILLAS SÁNCHEZ, A.: *La responsabilidad por infracción de los deberes profesionales o de «lex artis» y la carga de la prueba. (Comentario a la Sentencia del Tribunal Supremo de 24 de mayo de 1990)*, ADC, tomo XLIV, volumen I, 1991.

- CABEZUDO RODRÍGUEZ, N.: *La regla de juicio de la carga de la prueba y su inversión en el proceso civil*, RPJ, núm. 52, 4º trimestre, 1998.
- CARBONE, V.: *Sviluppi ed orientamenti della responsabilità professionale medica nei confronti dell'embrione*, en «Danno e responsabilità», anno V, n. 12, dicembre 2000.
- CARRASCO GÓMEZ, J. J.: *Responsabilidad médica y Psiquiatría*, Colex, 1990.
- COBACHO GÓMEZ, J. A.: Artículo 109, en *Comentarios al Código Penal*, tomo IV (COBO DEL ROSAL, M., dir.), Edersa, 2000.
- CORCOY BIDASOLO, M.: *Imputación «objetiva» en el delito imprudente*, en «Causalidad e imputación objetiva» (DÍAZ VALCÁRCEL, L. M., dir.), CGPJ, 1994.
- CORTÉS DOMÍNGUEZ, V.: *La prueba*, en «Derecho Procesal Civil. Parte General» (junto con GIMENO SENDRA, V., y MORENO CATENA, V.), 5ª edición, Colex, 2003.
- DE LA OLIVA SANTOS, A.: *La prueba civil*, en «Derecho Procesal Civil. El proceso de declaración» (junto a DÍEZ-PICAZO GIMÉNEZ, I.), 2ª edición, Centro Ramón Areces, 2001.
- DE LAS HERAS GARCÍA, M.:
- *Consideraciones relativas al principio de inmediación en la LEC/2000*, RPJ, núm. 65, 1º trimestre, 2002.
 - *Procedimiento en reclamación por responsabilidad médica contra hospitales públicos (I), (II) y (III)*, Sección «Manual de...», en <http://www.njbosch>, núms. 13, 14 y 15, Bosch, 2004-05.
- DELGADO GONZÁLEZ, A. F.: *Las sociedades profesionales. El ejercicio en común de las profesiones en España. Sus aspectos administrativos, civiles y tributarios*, Edersa, 1996.
- DÍAZ MARTÍNEZ, A.: *Últimos criterios jurisprudenciales en materia de responsabilidad civil derivada de la asistencia médico-sanitaria*, AC, núm. 21, marzo de 1997.
- DÍEZ-PICAZO, L.: *Derecho y masificación social. Tecnología y Derecho Privado (Dos esbozos)*, Civitas, 1979.
- ESCRICHE, J.: *Elementos de Derecho Patrio*, 2ª edición, Librería de la Sra. viuda de Calleja é hijos, 1840.
- FERNÁNDEZ COSTALES, J.: *Responsabilidad civil sanitaria (médica y de enfermería)*, Actualidad Editorial, 1995.
- FERNÁNDEZ HIERRO, J. M.: *Sistema de responsabilidad médica*, Comares, 1997.
- FORNES, J.: *La responsabilidad social del médico*, en «La responsabilidad de los médicos y centros hospitalarios frente a los usuarios de la sanidad pública y privada», Doce Calles, 1994.
- GABRIELLI, A.: *La r. c. del professionista: generalità*, «La responsabilità civile. Responsabilità contrattuale», volume VI, 1ª edizione, 1998.

- GALÁN CORTÉS, J. C.: *Responsabilidad civil médica*, en «La responsabilidad civil profesional» (ÁLVAREZ SÁNCHEZ, J. I., dir.), CGPJ, 2003.
- GALLEGO RIESTRA, S.: *Prueba y valoración de daños en la asistencia sanitaria*, en «Responsabilidad del personal sanitario», CGPJ — Ministerio de Sanidad y Consumo, 1995.
- GISBERT CALABUIG, J. A.; GISBERT GRIFO, M. S.: *Responsabilidad médica*, en «Medicina Legal y Toxicología», 5ª edición, Masson, 1998.
- GITRAMA GONZÁLEZ, M.: *En la convergencia de dos humanismos: Medicina y Derecho (sobre el contrato de servicios médicos)*, ADC, tomo XXX, fascículo II, abril-junio de 1977.
- GÓMEZ ORBANEJA, E.: *Derecho Procesal Civil. Volumen primero. Parte General. El proceso declarativo ordinario*, 8ª edición, Artes Gráficas y Ediciones S.A., 1979.
- GÓMEZ RUBÍ, J. A.: *Medicina y sociedad. Las razones de la bioética actual*, en «Bioética y Medicina Intensiva» (GÓMEZ RUBÍ, J. A.; ABIZANDA CAMPOS, R., coords.), Edika Med, 1998.
- GONZÁLEZ MORÁN, L.: *La responsabilidad civil del médico*, Bosch, 1990.
- GRACIA GUILLÉN, D.:
- *Ética y responsabilidad profesional*, en «La responsabilidad de los médicos y centros hospitalarios frente a los usuarios de la sanidad pública y privada», Doce Calles, 1994.
 - *Jurisprudencia y Lex artis*, en «Responsabilidad del personal sanitario» (JORGE BARREIRO, A.; GRACIA GUILLÉN, D., dirs), CGPJ — Ministerio de Sanidad y Consumo, 1995.
- HERRANZ RODRÍGUEZ, G.: Comparecencia en la Comisión Especial de Estudio sobre la Eutanasia, Diario de Sesiones del Senado, VI Legislatura, Comisiones. Núm. 307, 16-06-1998.
- IAMICELI, P.: *La r. c. del medico*, «La responsabilità civile. Responsabilità contrattuale», volume VI, 1ª edizione, 1998.
- JORGE BARREIRO, A.:
- *Jurisprudencia penal y Lex Artis*, en «Responsabilidad del personal sanitario» (JORGE BARREIRO, A.; GRACIA GUILLÉN, D., dirs.), CGPJ — Ministerio de Sanidad y Consumo, 1995.
 - *La imprudencia profesional*, en «La imprudencia», CGPJ, 1993.
- KOCH, B. A.: *La labor del European Group on Tort Law. La cuestión de la «responsabilidad objetiva»*, en <http://www.indret.com>, abril de 2003.
- LACRUZ BERDEJO, J. L.; SANCHO REBULLIDA, F. DE A.; LUNA SERRANO, A.; DELGADO ECHEVARRÍA, J.; RIVERO HERNÁNDEZ, F.; RAMS ALBESA, J.: *Elementos de Derecho Civil, II. Parte General. Teoría general del contrato*, volumen 1º, 2ª edición, Dykinson, 2000.

LLAMAS POMBO, E.:

— *La responsabilidad civil del médico. Aspectos tradicionales y modernos*, 1ª edición, Trivium, 1988.

— *Responsabilidad médica, culpa y carga de la prueba*, en «Perfiles de la responsabilidad civil en el nuevo milenio» (MORENO MARTÍNEZ, J. A., coord.), Dykinson, 2000.

LÓPEZ BARJA DE QUIROGA, J.: *El consentimiento informado*, en «Responsabilidad del personal sanitario» (JORGE BARREIRO, A.; GRACIA GUILLÉN, D., dirs), CGPJ — Ministerio de Sanidad y Consumo, 1995.

LÓPEZ Y GARCÍA DE LA SERRANA, J.: *El consentimiento informado y la responsabilidad civil médica*, «Revista de Responsabilidad Civil y Seguro», núm. 6, 2003.

LUNA MALDONADO, A.: *Responsabilidad civil médica: Sistemas de cobertura de riesgo*, en «Responsabilidad del personal sanitario», CGPJ — Ministerio de Sanidad y Consumo, 1995.

LUNA YERGA, A.: *Regulación de la carga de la prueba en la LEC. En particular, la prueba de la culpa en los procesos de responsabilidad civil médico-sanitaria*, en <http://www.indret.com>, octubre de 2003.

LÜTTGER, H.: *Medicina y Derecho Penal* (trad. Bacigalupo, E.), Publicaciones del Instituto de Criminología de la Universidad Complutense de Madrid — Edersa, 1984.

LUZÓN CUESTA, J. M.: *Compendio de Derecho Penal. Parte General*, 8ª edición (1ª conforme al Código Penal de 1995), Dykinson, 1996.

MARTÍN MATEO, R.: *Bioética y Derecho*, 1ª edición, Ariel, 1987.

MARTÍNEZ-CALCERRADA, L.: *La responsabilidad civil profesional. De los Teleinformáticos, Auditores de Cuentas, Periodistas, Arquitectos-Peritos, Médicos-Peritos y de los Peritos Judiciales en general*, Colex, 1996.

MEMETEAU, G.: *Le droit médical*, Litec, 1985.

MONTAÑÉS PARDO, M. A.: *La presunción de inocencia. Análisis doctrinal y jurisprudencial*, Aranzadi, 1999.

MONTERO AROCA, J.; GÓMEZ COLOMER, J. L.; MONTÓN REDONDO, A.; BARONA VILAR, S.: *El nuevo proceso civil (Ley 1/2000)*, Tirant lo blanch, 2000.

MORLANS MOLINA, M.: *Moral, Deontología y Bioética Médicas*, Quadern CAPS, núm. 26 de 1997.

MOSCA, D.: *Medico, responsabilità e chirurgia estetica*, en «Archivio civile», rivista mensile di dottrina, giurisprudenza e legislazione, anno XLIII, 1, gennaio, 2000.

MOYA HURTADO DE MENDOZA, F.: *Evolución jurisprudencial reciente de los atentados a la vida y a la integridad en el marco del tratamiento médico-quirúrgico*, en «Delitos contra la vida e integridad física» (DÍEZ RIPOLLÉS, J. L., dir.), CGPJ, 1995.

NOVOA JURADO, A.: *Ética médica. Planteamiento general. Parte II*, en «Asklepiades», núm. 34, 1999.

- NYS, H.: *La Convención Europea de Bioética. Objetivos, principios rectores y posibles limitaciones*, (trad. P. F. Hoof), «Revista de Derecho y Genoma Humano», núm. 12, enero-junio 2000.
- O'CALLAGHAN MUÑOZ, X.: *Nuevas orientaciones jurisprudenciales en materia de responsabilidad civil médica*, AC, núm. 1, enero 2001.
- OROZCO PARDO, G.: *La aplicación del concepto de «lex artis» al campo de la actividad del profesional. El caso de la profesión médica*, en «El ejercicio en grupo de las profesiones liberales» (MORENO QUESADA, B.; PÉREZ-SERRABONA GONZÁLEZ, J. L.; ALBIEZ DOHRMANN, K. J., eds.), Servicio de Publicaciones de la Universidad de Granada, 1993.
- ORTELL RAMOS, M.: *Derecho Procesal Civil*, 4ª edición, Aranzadi, 2003.
- PARODI, C.: *Responsabilità civile/danni civili*, «La nuova giurisprudenza civile commentata», núm. 2, rivista bimestrale de Le nuove Leggi Civile Commentate, anno XVI, Marzo-Aprile 2000.
- PEDRAZ PENALVA, E.; GONZÁLEZ MACÍAS, J.: *La instrucción en el proceso administrativo ordinario*, RPJ, núm. 51, 3º trimestre, 1998.
- PELAYO GONZÁLEZ-TORRE, A.: *La Intervención Jurídica de la Actividad Médica: El consentimiento informado*, Dykinson, 1997.
- PENNEAU, J.:
 — *La responsabilité du médecin*, Dalloz-Sirey, 1992.
 — *La responsabilité médicale*, Sirey, 1977.
 — Voz «Médecine», *Encyclopédie Juridique Dalloz*, tomo VI, août 1993.
- PORTERO GARCÍA, L.: *Aspectos jurídicos sobre el consentimiento informado*, Boletín de Información del Ministerio de Justicia, año LIII, núm. 1838, febrero de 1999.
- PRINCIGALLI, A.: *La responsabilità del medico*, Pubblicazioni della Facoltà Giuridica — Università di Bari, 1983.
- RIZ, R.: *Responsabilità penale del medico*, «Enciclopedia Giuridica», Istituto della Enciclopedia Italiana, 1990.
- ROCA GUILLAMÓN, J.:
 — Art. 1258, en *Comentarios al Código Civil y Compilaciones Forales*, tomo XVII, vol. 1º-A (ALBALADEJO, M.; DÍAZ ALABART, S., dirs.), Edersa, 1993.
 — *La protección de los mayores en el Derecho Civil*, discurso del acto de recepción como Académico de Número, Real Academia de Legislación y Jurisprudencia de Murcia, 22-10-2004.
- ROCA JUAN, J.: *Prólogo a Los médicos y la responsabilidad civil*, Montecorvo, 1985.

- ROCA JUAN, J.; ATAZ LÓPEZ, J.: *Problemas de responsabilidad civil en el ejercicio profesional del médico*, en «Los Derechos del Enfermo», Consejería de Sanidad y Consumo — Cátedra de Medicina Legal, 1987.
- ROMEO CASABONA, C. M.: *El médico ante el derecho*, Ministerio de Sanidad y Consumo — Secretaría General Técnica, 3ª reimpresión, 1990.
- RUIZ VADILLO, E.: *La responsabilidad civil y penal del médico*, en «La responsabilidad de los médicos y centros hospitalarios frente a los usuarios de la sanidad pública y privada», Doce Calles, 1994.
- SERRA DOMÍNGUEZ, M.: Arts. 1214 y 1253, en *Comentarios al Código Civil y Compilaciones Forales* (ALBALADEJO, M., dir.), tomo XVI, Vol. 2º, 2ª edición, Edersa, 1991.
- SOTO NIETO, F.: *El seguro obligatorio de responsabilidad profesional sanitaria*, «La Ley», núm. 5889, 10-11-2003.
- TOMÉ GARCÍA, J. A.: *Fase decisoria (II). La prueba*, en «Derecho Procesal Penal» (junto con DE LA OLIVA SANTOS, A.; ARAGONESES MARTÍNEZ, S.; HINOJOSA SEGOVIA, R., y MUERZA ESPARZA, J.), 6ª edición, Centro Ramón Areces, 2003.
- TRIGO REPRESAS, F. A.: *Reparación de daños por mala praxis médica*, Hammurabi, 1995.
- VALLET DE GOYTISOLO, J.: *Panorama del Derecho Civil*, 2ª edición, Bosch, 1973.
- YUNGANO, A. R.; LÓPEZ BOLADO, J. D.; POGGI, V. L.; BRUNO, A. H.: *Responsabilidad profesional de los médicos (cuestiones civiles, penales, médico-legales y deontológicas)*, 2ª edición, Universidad, 1986.
- YZQUIERDO TOLSADA, M.:
 — *La responsabilidad civil del profesional liberal*, Reus, 1989.
 — *Productos defectuosos (y, frente a los daños que los mismos causan), leyes defectuosas y sentencias defectuosas*, Revista de Responsabilidad Civil y Seguro, núm. 7, 2003.



REPÚBLICA BOLIVARIANA DE VENEZUELA
UNIVERSIDAD DEL ZULIA
SECRETARIA - DIRECCIÓN DOCENTE
DEPARTAMENTO DE GRADUACIONES
MARACAIBO- EDO. ZULIA



DIRECCIÓN DOCENTE

ACTA DE GRADO

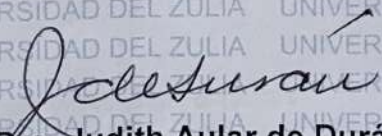
SEC-DG-132-2022

Quien suscribe, Secretaria de la Universidad del Zulia, Certifica: Que en el libro de decretos rectorales y actas de grado respectivo, llevados por esta institución y bajo los Folios Nros. 444 al 466, aparece inserta un acta de grado en la cual consta que a los treinta y uno del mes de marzo de dos mil veintidós. Años: 211° de la Independencia y 163° de la Federación; la ciudadana Rectora y la Secretaria de la Universidad, reunidos en El Departamento de Graduaciones de la Dirección Docente y Secretaria de la Universidad del Zulia, con el fin de proceder al conferimiento del título de: **ESPECIALISTA EN CIRUGIA GENERAL**, a la ciudadana: Med. FORERO RAMIREZ, CARLOS IVAN, natural del Dpto. Del Valle Del Cauca, Colombia de Treinta y nueve años edad y Pasaporte Nro. P. AP605366, conforme al correspondiente decreto rectoral recaído en el expediente respectivo, se le hizo entrega del diploma, correspondiéndole el Nro.32. Dicha acta está suscrita por la Rectora Dra. Judith Aular de Durán y la Secretaria Dra. Marlene Primera Galué. Se expide la presente Certificación a solicitud de la parte interesada, en Maracaibo a los veinticinco días del mes de mayo de dos mil veintidós. Años: 212° de la Independencia y 163° de la Federación.


Dra. Marlene C. Primera Galué
Secretaria

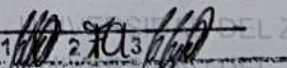


Quien suscribe, Rectora de la Universidad del Zulia, Venezuela, certifica: Que la firma que antecede corresponde al puño y letra de la Dra. Marlene C. Primera Galué, Secretaria de esta Universidad en Maracaibo a los veinticinco días del mes de mayo de dos mil veintidós. Años: 212° de la Independencia y 163° de la Federación.


Dra. Judith Aular de Durán
Rectora



LUZ
SECRETARIA DIRECCIÓN DOCENTE
DEPARTAMENTO DE GRADUACIONES



DICTAMEN PERICIAL

A. NOMBRE Y PERFIL DEL PERITO:

CARLOS IVAN FORERO RAMIREZ

Cedula de ciudadanía: 14.796.295 Tuluá Valle

Registro Medico: 760629

Tiempo de experiencia en atención médica: 12 años

Dirección, teléfono y correo electrónico: Carrera 34 #25-40 Tuluá Valle, Teléfono celular 3116553132 y mi email para comunicaciones es el: perimedicaldelvalle@gmail.com

ESTUDIOS: Médico General de la Universidad Central del Valle del Cauca, Especialista en cirugía general de la Universidad del Zulia Venezuela.

EXPERIENCIA:

- Médico general hace 12 años
- Auditor medico desde hace 8 años
- Cirujano general desde hace 2 años

B. PERITAJE MEDICO SOLICITADO POR:

La Dra. (Abogada) GLORIA PATRICIA HURTADO GARCIA

Este dictamen médico de la señora PATRICIA MUÑOZ RENGIFO se requiere para ser aportado dentro del proceso de responsabilidad médica como medio de prueba.

Fuente de información para el peritaje médico: Historia clínica de la paciente, Literatura médica, medicina evidencial, protocolos de manejo, Guías de práctica clínica.

Fecha de solicitud del peritaje médico: 21 de agosto de 2024

Fecha de entrega del peritaje médico: 30 de septiembre de 2024

De conformidad con lo dispuesto por el Código General del Proceso en su artículo 226, me permito hacer las siguientes declaraciones:

1.- Actúo con completa autonomía e independencia profesional, de manera tal que mi opinión es independiente y corresponde a mi real convicción profesional sobre la materia de la experticia.

TULUÁ VALLE DEL CAUCA

Cra 34 # 25-40 Contacto: 311 655 3132- 321 567 4724

perimedicaldelvalle@gmail.com

www.perimedicaldelvalle.com

- 2.- El dictamen fue elaborado directamente por este servidor.
- 3.- He realizado publicaciones científicas sobre la materia en los últimos diez años, pero no están relacionadas con este dictamen.
- 4.- He sido designado como Perito en casos o procesos judiciales en 2 ocasiones y no tengo conflicto de interés.
- 5.- No he intervenido en proceso de responsabilidad médica donde actúa la doctora GLORIA PATRICIA HURTADO GARCIA como apoderada de la parte demandada/ demandante.
- 6.- No estoy incurso en ninguna de las causales del artículo 50 del CGP.
- 7.- Los exámenes, métodos, y parámetros de análisis utilizados para evaluar el caso y soportar mi opinión profesional para el dictamen, corresponden a los que utilizo de manera sistemática y usual para el ejercicio de mi profesión.
- 8.- Para notificaciones me ubico en la Carrera 34 #25-40 Tuluá Valle, Teléfono celular 3116553132 y mi email para comunicaciones es el: perimedicaldelvalle@gmail.com
- 9.- Acompaño a la presente, copia de los documentos que acreditan mi idoneidad sobre la materia objeto del dictamen.

FUNDAMENTO: Efectúo el presente dictamen médico especializado con base en la copia de la historia clínica de la paciente PATRICIA MUÑOZ REGIFO cc 38.858.198 que en su momento pertenecía al régimen Simplificado de la EPS EMSSANAR y cubre su atención médica desde la consulta externa por dolor en hipocondrio derecho e intolerancia a los alimentos, para posterior intervención quirúrgica colecistectomía laparoscópica; subsecuentemente múltiples consultas al servicio de urgencia hasta su ingreso, estancia en UCI, hospitalización y fallecimiento 17/08/2024 a las 15:53 horas en la Fundación Hospital san José de Buga.

C.- APLICACIÓN DEL MÉTODO CIENTÍFICO

TULUÁ VALLE DEL CAUCA

Cra 34 # 25-40 Contacto: 311 655 3132- 321 567 4724

perimedicaldelvalle@gmail.com

www.perimedicaldelvalle.com

Para la realización de este Dictamen, se debe tener presente que equivale a una investigación de carácter científico en el cual se emplea un método, que consiste en la manera como se aborda la investigación con un carácter objetivo y sistémico, que lo convierta en verificable, reproducible y fundamentado en un razonamiento claro, exhaustivo, detallado, preciso y riguroso.

El método científico nos permite observar, pensar y resolver problemas de manera objetiva y sistemática, por lo cual es importante su aplicación, puesto que es el procedimiento mediante el cual podemos dar respuesta a cada problema del conocimiento permitiéndonos comprobar una hipótesis.

Para la realización del presente dictamen, apliqué el método científico, en el cual existen variaciones en la literatura en cuanto a los pasos a seguir para su aplicación, y que de manera general se resumen en cuatro pasos, los cuales apliqué de la siguiente manera:

1.- PLANTEAMIENTO DE PROBLEMAS

El ejercicio de la medicina, nos lleva al planteamiento de interrogantes tales como el límite de responsabilidad durante la atención e intervención en paciente con enfermedad litiasica biliar, llevados a colecistectomía laparoscópica bajo el riesgo cardiovascular estimado desde el enfoque de cirugía general y el subrogado de las complicaciones derivadas de comorbilidad multifactorial específica de la paciente.

Es claro que, es una profesión de medios y de probabilidades, por lo cual, el profesional está obligado a utilizar los medios y técnicas más adecuadas y acorde con el avance de la ciencia, para evitar complicaciones y lesiones iatrogénicas.

La colecistectomía laparoscópica es un acto médico y quirúrgico, que por su constante presentación nos obliga a mantener la actualización de los conocimientos habilidades para un manejo responsable.

La violación de la *lex artis* está dada por una situación de impericia, imprudencia o negligencia, en donde encontramos resultados que no fueron previsibles, que no se contemplaron, siendo evitables con un actuar responsable.

Para esta investigación se plantea el problema, teniendo en cuenta, el motivo de consulta y los hallazgos clínicos, paraclínicos e imagenológicos realizados a la paciente y los hallazgos encontrados en su historia clínica, en donde se puede

TULUÁ VALLE DEL CAUCA

Cra 34 # 25-40 Contacto: 311 655 3132- 321 567 4724

perimedicaldelvalle@gmail.com

www.perimedicaldelvalle.com

evidenciar el actuar del galeno. Por lo cual se hace el siguiente planteamiento del problema, pretendiendo probar si hubo o no responsabilidad en el actuar del médico:

- 1.1.- ¿Es necesario llevar a colecistectomía laparoscópica a los pacientes con enfermedad litiásica biliar con comorbilidades asociadas?
- 1.2.- ¿Resulta posible identificar una fistula biliar en el postquirúrgico inmediato de colecistectomía?
- 1.3 - ¿Es posible que una fuga biliar lleve a un paciente a disfunción orgánica múltiples y a fallecimiento?
- 1.4 - ¿Los Pacientes con sepsis abdominal resulta necesario el manejo con abdomen abierto y sistema VAC?
- 1.5 - ¿La colecistectomía abierta tiene mejor pronóstico que las laparoscópica?

OBJETIVO

El objeto de la presente pericia que se ofrece, es emitir la opinión científica sobre la atención médica otorgada en la fundación hospital san José de buga realizado a la Sra. PATRICIA MUÑOZ RENGIFO, así como para explicar cuál es la verdad científica y medica sobre si existió elementos de responsabilidad profesional en lo que concierne a la actuación médica y si existe relación de causalidad entre la muerte y atención hacia la paciente, así como si este hecho era previsible y/o evitable.

2.- FORMULACIÓN DE HIPÓTESIS:

2.1.- La colecistectomía laparoscópica se considera el "Gold estándar" de tratamiento de la colecistitis o colelitiasis, ya que supone un menor dolor postoperatorio, cicatrices mínimas y una recuperación más rápida vs colecistectomía convencional.

2.2.- El cólico biliar o la colecistitis aguda representan > 70% de las indicaciones para realizar una colecistectomía.

2.3- La colecistectomía laparoscópica se considera una cirugía segura, aunque podría aumentar su morbilidad y mortalidad en pacientes ancianos o con mayor número de comórbidos agregados.

2.4- Dentro de las complicaciones intraoperatorias de la colelap encontramos como las más frecuentes la lesión intestinal, lesión vascular (en el sitio de inserción del trocar), fuga biliar y las lesiones del conducto biliar esta última siendo la menos frecuente pero también la de mayor morbilidad para el paciente.

TULUÁ VALLE DEL CAUCA

Cra 34 # 25-40 Contacto: 311 655 3132- 321 567 4724

perimedicaldelvalle@gmail.com

www.perimedicaldelvalle.com

3.- OBTENCIÓN DE LINEAMIENTOS DE LA HIPÓTESIS

La técnica utilizada para verificar o descartar las hipótesis planteadas se estableció a partir del análisis detallado de la historia clínica de la señora PATRICIA MUÑOZ RENGIFO, resultado de los estudios clínicos, valoraciones médicas, revisión bibliográfica.

4.- EMPLEO DE TÉCNICAS EMPÍRICAS.

Debido a que mi participación se basa principalmente en documentales que integran la historia clínica en el presente caso, debo mencionar que para la revisión metodológica de las mismas se emplean los siguientes métodos: inductivo, deductivo, analógico, retrospectivo, con la intención de esclarecer de acuerdo a la lógica de tiempo y modo, apegado a la deontología, ética y lex artis médica, apoyándome en la literatura médica mundial aceptada en la materia de obstetricia El conocimiento empírico es el obtenido con el uso de los sentidos del ser humano, a partir de la experimentación o la observación que para este caso, lo es sobre la historia clínica de la paciente PATRICIA MUÑOZ RENGIFO, donde reposan los datos que me llevarán a dar respuesta a interrogantes y a una conclusión final. Utilicé los métodos antes descritos, demostrando un gran valor científico mediante la revisión detallada de la historia clínica, las técnicas de investigación documental, los referentes teóricos de guías de práctica clínica, protocolos de manejo y medicina evidencia, así como artículos médicos y bibliografías que contienen datos estadísticos.

RESUMEN DE LA HISTORIA CLINICA

Se trata de paciente femenino de 57 años de edad, con antecedentes personales: DM tipo 2, Hipertensión arterial, cáncer de mama derecha ec II, con rh (+) y her2 (-) en tratamiento: quimioterápico adyuvante (ac 2 ciclos, docetaxel + ciclofosfamida 4 ciclos). Radioterapia adyuvante en andamio, enfermedad renal crónica secundaria. Quirúrgicos: cesárea, cuadrantectomía supero-lateral + vaciamiento ganglionar derecho el 14/12/15, re-cuadrantectomía mama derecha el 08/04/17, patología reporta fibrosis, reacción a cuerpo extraño.

Ingresa el día 30/11/2017 al servicio de consulta externa de la Fundación Hospital San José de Buga- Valle del Cauca, con cuadro clínico consistente en dolor en hipocondrio derecho en relación a ingestas de alimentos, al examen físico de ingreso presento dolor a la palpación y a la inspiración a nivel del hipocondrio derecho sin encontrar otros síntomas, aporta paraclínicos que muestra una función hepática dentro de lo aceptado, compensación metabólica de sus comorbilidades, ecografía abdominal evidencia múltiples litos en la vesícula biliar, con una vía biliar

TULUÁ VALLE DEL CAUCA

Cra 34 # 25-40 Contacto: 311 655 3132- 321 567 4724

perimedicaldelvalle@gmail.com

www.perimedicaldelvalle.com

de calibre normal y estructuralmente dentro de lo reglado. En esa misma consulta se dio orden de llevar a colecistectomía por vía laparoscópica.

Valorada por anestesiología 22/01/2018 y programada para su intervención la cual se realiza 11/02/2018, encontrando vesícula aumentada de tamaño, con múltiples litos en su interior, pero en general sin otra alteración. Es egresada con recomendaciones manejo del dolor y signos de alarma.

Re consulta por el servicio de urgencias el día 15/02/2018 por dolor relacionado al lecho quirúrgico y fiebre sin tener cuantificación para ese momento, valorada por cirugía general que da manejo médico y egresa.

Nuevamente re consulta al servicio de urgencias el 18/02/2018 en su séptimo día de postquirúrgico, valorada por cirugía general desde su ingreso que solicitan tomografía abdominal y radiología que describe colección asociada a lecho vesicular por lo que es llevada a quirófano para laparoscopia exploratoria el 21/02/2018 encontrando: múltiples adherencias de epiplón a peritoneo e hígado por cirugía previa, escaso liquido bilioso en gotera parietocolica derecha y subhepatica, no se observa salida de bilis del lecho hepático por proceso inflamatorio pero deja la sospecha de fistula del muñón, una vez en hospitalización es solicitado una colangiopancreatografía retrograda y endoscópica (CPRE) la cual se realiza el 02/03/2018, como medida diagnóstica y terapéutica de la fistula relacionada al muñón del cístico. Realizan esfinterectomía y dejan stent. Procedimiento sin complicaciones.

La paciente no muestra una evolución favorable durante su estancia, hecho por el cual es llevada a la unidad de cuidados intensivos el día 10/03/2018. con la impresión diagnostica:

- Sepsis grave
- Derrame para neumónico vs metástasis tumoral Ca mama derecho estadio III.
- DM tipo 2 con compromiso microvascular.
- HTA no controlada.
- POP de colelap 11/02/2018/ CPER + stent 7.03.2018
- Fistula biliar
- Obesidad.
- IRC reagudizada aki iii
- Ca de mama derecho quimioterapia.

TULUÁ VALLE DEL CAUCA

Cra 34 # 25-40 Contacto: 311 655 3132- 321 567 4724

perimedicaldelvalle@gmail.com

www.perimedicaldelvalle.com

- POP paso de catéter pigtail – cateter venoso central yugular derecho. (08/03/18)
- Gastritis erosiva hiperémica erosiva leve.

Dada la falla ventilatoria inminente se realiza intubación orotraqueal e inician ventilación mecánica invasiva y trasladada a cirugía por parte del servicio de cirugía general en donde realizan laparotomía (10-03-2018): hallazgos bilioperitoneo 1000 cc + sistema VAC.

Continua hospitalización en UCI entra en disfunción orgánica múltiples es necesario realización de hemodiálisis.

El día 12/03/2018 en la estancia en la unidad de cuidados intensivos la paciente hace parada cardíaca y es reanimada por 6 minutos, requiriendo soporte vasopresor dual, posteriormente llevada nuevamente a cirugía para lavado abdominal 15/03/2018: con los siguientes hallazgos: liquido biliar moderado en cavidad abdominal, lecho hepático en proceso de emplastamiento, pero visualizo escasa filtración de bilis aun a ese nivel.

El día 19/03/2018: nuevamente llevada a lavado peritoneal y revisión del abdomen encontrando cavidad no bloqueada, escaso material de apariencia biliosa en región sub-hepática derecha y direccionando las fistulas al exterior y se realiza cierre abreviado de la cavidad abdominal. Durante su estancia en la UCI presenta infecciones en el tracto urinario, bacteriemia por enterobacteria y pseudomona así mismo se le aísla *Candida tropicalis* en orina y en vía respiratoria alta. Es de aclarar que estas infecciones todas con perfiles de resistencia positivos.

En la unidad de cuidados intensivos, sus variaciones posteriores en términos metabólicos fueron casi estacionarias y tendientes al deterioro, sin lograr un avance claro hasta lograr estabilizar en un punto basal metabólico libre de soporte vasopresor, y con manejo de la vía aérea por traqueostomía. Es trasladada a piso de hospitalización 09/04/2018 sin variaciones en su estado, el día 08/06/2018 se solicita remisión cuidados paliativos y Home Care y valorada por mastología que no es concluyente si existe correlación con el cuadro actual con su antecedente de cáncer de mama, en la estancia hospitalaria en el piso de medicina interna se transfunde con hemoglobina de 5,2 grs, pero no existe variaciones en su estado neurológico, ni una recuperación evidenciable, el día 17/08/2018 la paciente presenta paro cardiorrespiratorio a las 15:53 hrs, previamente familia había desistido de maniobras de reanimación.

TULUÁ VALLE DEL CAUCA

Cra 34 # 25-40 Contacto: 311 655 3132- 321 567 4724

perimedicaldelvalle@gmail.com

www.perimedicaldelvalle.com

PRESENTACION DE LA LITERATURA MÉDICA RELACIONADA COON LA COLECISTECTOMIA Y SUS COMPLICACIONES

Basado en la historia clínica de la señora PATRICIA MUÑOZ RENGIFO, se observa que el hecho que suscita la necesidad de la intervención colecistectomía laparoscópica y posteriormente la descompensación de sus comorbilidades hasta la hospitalización en la unidad de cuidados intensivos y su posterior fallecimiento en piso de hospitalización de la Fundación Hospital San José de Buga, para lo cual realizo la siguiente revisión bibliográfica:

Los cálculos biliares, o colelitiasis en una enfermedad caracterizada por la aparición de cálculos al interior de la vesícula biliar la cual es un órgano hueco ubicado debajo del hígado.

Causan síntomas y pueden desencadenar una serie de complicaciones si no se tratan adecuadamente. Estas complicaciones pueden variar en gravedad y pueden requerir atención médica inmediata.

Entre algunas de las complicaciones de esta enfermedad son:

- Colecistitis: Esta es la inflamación de la vesícula biliar, causada por la obstrucción de un conducto biliar por un cálculo. Los síntomas incluyen dolor abdominal intenso, fiebre y náuseas.
- Pancreatitis: Un cálculo biliar puede bloquear el conducto pancreático, lo que lleva a una inflamación del páncreas. La pancreatitis es una condición grave que puede causar dolor abdominal intenso, náuseas, vómitos y puede ser potencialmente mortal.
- Colangitis: Esta es una infección de los conductos biliares, a menudo causada por un cálculo que bloquea el flujo de bilis. Los síntomas incluyen fiebre, escalofríos, dolor abdominal e ictericia.
- Obstrucción del conducto biliar común: Un cálculo puede bloquear el conducto biliar común, que transporta la bilis desde el hígado hasta el intestino delgado. Esto puede causar ictericia, picazón y decoloración de las heces.
- Fístula biliar: En casos raros, un cálculo puede erosionar la pared de la vesícula biliar o de un conducto biliar, creando una conexión anormal (fístula) con otro órgano o la piel.
- Cáncer de vesícula biliar: Aunque menos común, los cálculos biliares pueden aumentar el riesgo de desarrollar cáncer de vesícula biliar.

TULUÁ VALLE DEL CAUCA

Cra 34 # 25-40 Contacto: 311 655 3132- 321 567 4724

perimedicaldelvalle@gmail.com

www.perimedicaldelvalle.com

La colecistectomía laparoscópica se ha convertido en el estándar de oro para el tratamiento de la colelitiasis (cálculos en la vesícula biliar) y sus complicaciones. Esta técnica quirúrgica mínimamente invasiva ha desplazado a la cirugía abierta.

-Menor dolor postoperatorio: Al realizar incisiones más pequeñas, se reduce el trauma quirúrgico y, por ende, el dolor que experimenta el paciente después de la cirugía.

-Recuperación más rápida: Los pacientes suelen recuperarse más rápido y pueden regresar a sus actividades diarias en un plazo menor en comparación con la cirugía abierta.

-Estancia hospitalaria más corta: La recuperación más rápida permite que los pacientes sean dados de alta del hospital en un tiempo más breve.

-Menor riesgo de complicaciones: Las complicaciones postoperatorias, como infecciones y hernias, son menos frecuentes en la cirugía laparoscópica.

-Mayor precisión: La visualización directa a través de una cámara permite al cirujano realizar la operación con mayor precisión.

-Menor pérdida de sangre: Al trabajar en un campo quirúrgico seco, se reduce la pérdida de sangre.

-Menor trauma a los tejidos: El trauma quirúrgico es menor, lo que contribuye a una recuperación más rápida.

Sin embargo, una de las complicaciones frecuentes de la colecistectomía laparoscópica o abierta es las fistulas biliares y principalmente del muñón del conducto cístico.

Una fístula del muñón del conducto cístico es una complicación que puede surgir después de una colecistectomía, ya sea abierta o laparoscópica.

Consiste en una conexión anormal entre el muñón del conducto cístico (el remanente del conducto cístico después de extirpar la vesícula biliar) y otro órgano o la piel, lo que permite el flujo de bilis hacia el exterior.

Las comorbilidades en los pacientes tienen a incrementar la incidencia de estas complicaciones en especial: la Obstrucción biliar: Un cálculo biliar impactado en el conducto cístico puede causar una presión elevada y erosionar la pared del conducto, lo que conduce a una fístula.

Neoplasias o patologías relacionadas: En casos raros, un tumor o tratamiento oncológico puede erosionar el área de cicatrización del conducto cístico y causar una fístula.

TULUÁ VALLE DEL CAUCA

Cra 34 # 25-40 Contacto: 311 655 3132- 321 567 4724

perimedicaldelvalle@gmail.com

www.perimedicaldelvalle.com

Los síntomas de una fístula del muñón del conducto cístico pueden variar dependiendo de su tamaño y localización, pero suelen incluir:

Dolor abdominal: Sensación de dolor en el cuadrante superior derecho del abdomen.

Fiebre: Indicativa de una infección.

Ictericia: Coloración amarillenta de la piel y los ojos, debido a la acumulación de bilirrubina en la sangre.

Masa abdominal: En algunos casos, se puede palpar una masa abdominal.

Fístula externa: Si la fístula drena hacia la piel, se observará una secreción biliar en la herida quirúrgica.

El diagnóstico de una fístula del muñón del conducto cístico se basa en:

Historia clínica: Se indaga sobre los síntomas, la cirugía previa y los factores de riesgo.

Examen físico: Se realiza un examen abdominal para detectar dolor, masas y fístulas externas.

Estudios de imagen:

Ecografía abdominal: Puede mostrar líquido libre en el abdomen, engrosamiento de la pared biliar o una fístula.

Tomografía computarizada (TC): Proporciona imágenes más detalladas y puede ayudar a identificar la localización y extensión de la fístula.

Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE): Permite visualizar los conductos biliares y pancreáticos y puede utilizarse para tratar la fístula.

Análisis de laboratorio: Se pueden solicitar pruebas de función hepática y análisis de la secreción de la fístula para confirmar la presencia de bilis.

El tratamiento de las fístulas del muñón del conducto cístico dependerá de la gravedad de la fístula, la presencia de complicaciones y las condiciones generales del paciente. Las opciones terapéuticas incluyen:

Tratamiento conservador: En casos leves y sin complicaciones, se puede intentar un tratamiento conservador con ayuno, succión nasogástrica y antibióticos.

Tratamiento endoscópico: La CPRE puede utilizarse para colocar stents biliares y drenar la fístula.

Tratamiento quirúrgico: En casos más complejos, puede ser necesaria una cirugía abierta o laparoscópica para reparar la fístula.

TULUÁ VALLE DEL CAUCA

Cra 34 # 25-40 Contacto: 311 655 3132- 321 567 4724

perimedicaldelvalle@gmail.com

www.perimedicaldelvalle.com

Hay condiciones propias del paciente en este caso sus comorbilidades y antecedentes que interfieren en una adecuada evolución tales como

- Diabetes
- Enfermedad renal crónica
- Enfermedad hepática
- Cáncer
- Sistema inmunitario debilitado

Y que pueden conllevar la paciente a desarrollo de una sepsis esta ocurre cuando el cuerpo reacciona de manera exagerada a una infección, liberando sustancias químicas que pueden dañar los propios tejidos y órganos. Esta respuesta inflamatoria descontrolada puede provocar una disminución del flujo sanguíneo a órganos vitales, lo que lleva a su disfunción o fallo.

El tratamiento de la sepsis requiere una intervención rápida y agresiva en una unidad de cuidados intensivos. El tratamiento incluye:

Antibióticos: Para combatir la infección.

Líquidos intravenosos: Para aumentar la presión arterial.

Medicamentos vasoactivos: Para mantener la presión arterial.

Soporte respiratorio: Si es necesario tratamiento de la causa subyacente: Identificar y tratar la fuente de la infección.

INDICACIONES PARA COLECISTECTOMÍA LAPAROSCÓPICA

COLECISTITIS SINTOMÁTICA: Cólico Biliar, Colecistitis Aguda, Pancreatitis por cálculos biliares

COLELITIASIS ASINTOMÁTICA

Enfermedad de células falciformes

NPT

Inmunosupresión crónica

Falta de acceso rápido a servicios de salud

Colecistectomía incidental para ptes sometidos a procedimientos por otras indicaciones

COLECISTITIS ALITIÁSICA (discinecia biliar)

Pólipos en la vesícula biliar mayor de 1cms de diámetro

VESÍCULA EN PORCELANA

TULUÁ VALLE DEL CAUCA

Cra 34 # 25-40 Contacto: 311 655 3132- 321 567 4724

perimedicaldelvalle@gmail.com

www.perimedicaldelvalle.com

INDICACIONES PARA COLECISTECTOMÍA LAPAROSCÓPICA

- COLECISTITIS AGUDA Y CRÓNICA
- LITIASIS SINTOMÁTICA EN PACIENTES CON ANEMIA FALCIFORME
- CÁLCULOS VESICULARES ASINTOMÁTICOS MAYORES DE 2 CMS
- VESÍCULA BILIAR NO FUNCIONANTE
- VESÍCULA BILIAR CALCIFICADA
- TUMOR DE VESÍCULA
- PORTADOR DE Salmonella typhi con cultivos biliares positivos
- TRAUMA VESICULAR

Complicaciones post colecistectomía

Intraoperatorias

- Lesión de la vía biliar
- Lesión vascular
- Perforación de la vesícula biliar
- Lesión intestinal

Post operatorias Inmediatas

- Hemorragia postoperatoria
- Absceso subhepático y absceso subfrénico
- Peritonitis biliar y fístula biliar
- Colestasis
- Coledocolitiasis, pancreatitis

Post operatorias tardías

- Infección de herida operatoria
- Colestasis y estenosis biliar
- Coledocolitiasis, colangitis y pancreatitis
- Sd post colecistectomía
- Diarrea post colecistectomía

ANÁLISIS DE LOS HECHOS:

Una vez analizada la historia clínica de la señora PATRICIA MUÑOZ RENGIFO procedí a la aplicación del método científico, observando que se trata de paciente femenina de 57 años, con múltiples comorbilidades, que es intervenida de colelap,

TULUÁ VALLE DEL CAUCA

Cra 34 # 25-40 Contacto: 311 655 3132- 321 567 4724

perimedicaldelvalle@gmail.com

www.perimedicaldelvalle.com

presentando fistula biliar, la cual, desde una visión medica analítica se llegó al diagnóstico oportuno y se dio el manejo establecido para la complicación con intervenciones quirúrgicas, tratamientos endoscópicos, esquemas antibióticos como lo establece la literatura y las investigaciones médicas, sin embargo las comorbilidades que presentaba la paciente no se pueden apartar de la fisiopatología y son una gran carga sobre la economía del metabolismo, generando una gran deuda; lo que subsecuentemente lleva la paciente a una disfunción orgánica que se prolonga, extendiendo su estancia hospitalaria hasta su fallecimiento.

SE ME PLANTEA EL SIGUIENTE CUESTIONARIO

1.- ¿Por qué es necesaria la colecistectomía laparoscópica en pacientes con enfermedad litiasica biliar?

Rta: Actualmente, la colecistectomía laparoscópica está indicada para el tratamiento de la colecistitis (aguda/crónica), la colelitiasis sintomática, la discinesia biliar, la colecistitis alitiásica, la pancreatitis por cálculos biliares y las masas/pólipos de la vesícula biliar. Estas indicaciones son las mismas que para la colecistectomía abierta.

Numerosos estudios médicos muestran que la tasa de complicaciones de la cirugía laparoscópica de vesícula es comparable a la tasa de complicaciones de la cirugía tradicional de la vesícula cuando se realiza por un cirujano adecuadamente entrenado.

2.- ¿Cuáles son los riesgos y cuáles son los beneficios de la colecistectomía laparoscópica?

Rta: Beneficios de la colecistectomía laparoscópica son:

Menor dolor postquirúrgico debido a las incisiones más pequeñas y la menor manipulación de los órganos, recuperación más rápida, estancia hospitalaria más corta, menor riesgo de infección y mejor resultado estético. Riesgos de la colecistectomía laparoscópica son iguales a los de la cirugía abierta:

Lesión de órganos cercanos: Aunque poco común, existe el riesgo de lesionar órganos cercanos como el hígado, el intestino delgado o los conductos biliares, sangrado, Infección, al igual que con cualquier cirugía, también tromboembolismo pulmonar, fuga biliar, lo que puede requerir un tratamiento adicional y por último conversión a cirugía abierta.

TULUÁ VALLE DEL CAUCA

Cra 34 # 25-40 Contacto: 311 655 3132- 321 567 4724

perimedicaldelvalle@gmail.com

www.perimedicaldelvalle.com

3.- ¿Cuáles factores de riesgo pueden incrementar la aparición de complicaciones de una colecistectomía laparoscópica?

Rta: La habilidad y experiencia del cirujano juegan un papel importante en la minimización de los riesgos, la complejidad de la cirugía; en ciertas condiciones la inflamación severa de la vesícula biliar o la presencia de cálculos grandes, pueden aumentar el riesgo de complicaciones y la salud general del paciente por ejemplo las enfermedades crónicas como la diabetes o la enfermedad cardíaca incluso la enfermedad renal crónica y antecedentes oncológicos pueden aumentar los riesgos quirúrgicos.

4.- ¿De aparecer alguna complicación como una fistula biliar en el postquirúrgico inmediato de colecistectomía se puede diagnosticar y tratar a tiempo?

Rta: Cuando se produce una fuga en el muñón del conducto cístico, significa que hay una pérdida de bilis hacia la cavidad abdominal. Esto puede ocurrir debido a un corte o lesión en el conducto durante la cirugía, o porque el cierre del muñón no fue adecuado por el grado de inflamación y mala cicatrización propia del paciente. También es importante tener en cuenta la anatomía compleja del paciente y la de la vía biliar puede variar entre individuos, lo que puede dificultar la cirugía, la inflamación crónica de la vesícula biliar puede hacer que los tejidos sean más frágiles y propensos a las lesiones.

El diagnóstico depende de las manifestaciones clínicas de cada paciente, pues son signos y síntomas muy inespecíficos que podrían corresponder a muchas otras patologías, pero el seguimiento, los estudios imagenológicos y de laboratorio son de vital importancia para llegar al diagnóstico, para lo cual entre más rápido se llegue al diagnóstico el pronóstico es mejor.

5.- ¿Es posible que una fuga biliar lleve a un paciente a disfunción orgánica múltiples y a fallecimiento?

Rta: La disfunción orgánica múltiple es una condición médica grave que se presenta cuando dos o más órganos del cuerpo dejan de funcionar correctamente de forma simultánea. Es una respuesta del organismo a una lesión grave, una infección severa o una enfermedad crítica crónica ya establecida

Las causas más comunes de la disfunción orgánica múltiple son estados sépticos, traumáticos severos con alta carga de lesión, intervenciones quirúrgicas mayores, estados oncológicos avanzados, farmacológicos y descompensaciones o no tratamiento de las comorbilidades.

TULUÁ VALLE DEL CAUCA

Cra 34 # 25-40 Contacto: 311 655 3132- 321 567 4724

perimedicaldelvalle@gmail.com

www.perimedicaldelvalle.com

La fuga de bilis por el muñón del cístico es una situación muy manejable la cual por lo regular su desenlace es favorable.

6.- ¿Para los Pacientes con sepsis abdominal, resulta necesario el manejo con abdomen abierto y sistema VAC?

Rta: El sistema VAC (Vacuum Assisted Closure), o terapia de presión negativa, es una herramienta usada para el manejo de heridas abdominales complejas. Su funcionamiento se basa en la aplicación de una presión negativa controlada sobre la herida, lo que favorece la cicatrización y promueve un mejor cierre de la misma. Los beneficios son múltiples aquí nombro algunos:

- Acelera la cicatrización
- Reduce el edema
- Disminuye el riesgo de infección
- Facilita el cierre de heridas
- Reduce el dolor
- Permite el cierre diferido de heridas.

7.- ¿De acuerdo con lo consignado en la Historia Clínica estaba plenamente indicada la cirugía de Colectomía por Laparoscopia realizada a la señora PATRICIA MUÑOZ RENGIFO el día 11 de febrero de 2018 en la FUNDACIÓN HOSPITAL SAN JOSÉ DE BUGA y por qué?

Rta: En la historia clínica suministrada por la Fundación Hospital san José de Buga, se describen los síntomas clásicos de enfermedad litiásica biliar, como son el dolor en hipocondrio derecho, irradiado, persistente.

Actualmente, la colecistectomía laparoscópica está indicada para el tratamiento de la colecistitis (aguda/crónica), la colelitiasis sintomática, la discinesia biliar, la colecistitis alitiásica, la pancreatitis por cálculos biliares y las masas/pólipos de la vesícula biliar. Estas indicaciones son las mismas que para la colecistectomía abierta.

Es necesario llevar a colecistectomía laparoscópica por riesgo de desarrollar Colecistitis aguda, colangitis, una pancreatitis, una obstrucción de los conductos biliares lo que puede bloquear los conductos biliares, causando ictericia (coloración amarillenta de la piel y los ojos) y otros problemas.

Otras condiciones menos frecuentes como Vesícula biliar porcelana y colangiocarcinoma.

TULUÁ VALLE DEL CAUCA

Cra 34 # 25-40 Contacto: 311 655 3132- 321 567 4724

perimedicaldelvalle@gmail.com

www.perimedicaldelvalle.com

8.- ¿Se presentó algún tipo de complicación durante la realización de la cirugía de Colecistectomía por Laparoscopia realizada a la señora PATRICIA MUÑOZ RENGIFO el día 11 de febrero de 2018?

Rta: De acuerdo a la historia clínica suministrada, no se presentó ninguna complicación transoperatoria.

9.- ¿Cuáles fueron las causas de la consulta de la señora PATRICIA MUÑOZ RENGIFO al servicio de urgencias de la FUNDACIÓN HOSPITAL SAN JOSÉ DE BUGA, el día 15 de febrero de 2018? ¿Estuvo ajustada la conducta médica tomada?

Rta: Las causas de la consulta médica al servicio de urgencias el día 15 febrero 2018 fue por dolor abdominal, fiebre y constipación, la conducta medica tomada en ese momento fue adecuada.

10.- ¿Había criterio médico para haber ordenado la hospitalización de la señora PATRICIA MUÑOZ RENGIFO, en la consulta al servicio de urgencias de la FUNDACIÓN HOSPITAL SAN JOSE DE BUGA, del día 15 de febrero de 2018, estuvo ajustada la conducta médica adoptada?

Rta: No existían criterios de hospitalización, solo criterio de tomar paraclínicos y de observar evolución clínica médica.

11.- ¿En la consulta realizada por la señora PATRICIA MUÑOZ RENGIFO al servicio de urgencias de la FUNDACIÓN HOSPITAL SAN JOSÉ DE BUGA el día 18 de febrero de 2018, ¿cuál fue la conducta médica adoptada y si la misma estuvo ajustada?

Rta: La paciente preconsulta 18 febrero 2018 por dolor abdominal en hipocondrio derecho y distensión abdominal, la conducta médica, de acuerdo a historia clínica, fue la adecuada.

12.- El día 19 de febrero de 2018 se le realiza a la señora PATRICIA MUÑOZ RENGIFO una Tomografía Axial Computada de Abdomen y Pelvis (Abdomen Total) encontrando una Esteatosis Hepática, colección sobre el lecho vesicular, colección liquida en el fondo del saco y derrame pleural bilateral de pequeño volumen. ¿Estos hallazgos podrían indicar que hubo errores en la realización de la cirugía de colecistectomía por laparoscopia realizada a la paciente el 11 de febrero de 2018? ¿O a que podrían corresponder estos hallazgos?

Rta: Los hallazgos tomográficos a nivel abdominal son los esperados en pacientes

TULUÁ VALLE DEL CAUCA

Cra 34 # 25-40 Contacto: 311 655 3132- 321 567 4724

perimedicaldelvalle@gmail.com

www.perimedicaldelvalle.com

posteriores a una intervención quirúrgica, son muy inespecíficos y no se podrían correlacionar con alguna complicación de la cirugía realizada el 11 febrero 2018.

13.- ¿De acuerdo con la descripción quirúrgica de la cirugía realizada el día 11 de febrero de 2018 y el resultado de la Tomografía Axial Computada de Abdomen y Pelvis realizada a la paciente el 19 de febrero de 2019, hubo lesión de la vía biliar y del lecho hepático en la cirugía de Colectomía por Laparoscopia?

Rta: De acuerdo con la descripción quirúrgica consignada en la historia clínica, analizándola en conjunto con la tomografía axial computada de abdomen, no se puede concluir que hubiese una lesión de la vía biliar.

14.- ¿De acuerdo con su experiencia cual es la razón de los hallazgos operatorios de la cirugía de Laparoscopia Exploratoria realizada a la paciente el día 21 de febrero de 2018, en donde se evidenciaron *"Múltiples adherencias de epiplón a peritoneo e hígado por cirugía previa, escaso líquido bilioso en gotera parietocolica derecha y subhepatica, ¿no se observa salida de bilis del lecho hepático por proceso inflamatorio (fistula del muñón cerrada)?*

Rta: Los hallazgos quirúrgicos de la segunda intervención, son hallazgos típicos de un proceso inflamatorio que, contextualizado por una cirugía previa, son los esperados ya que toda cirugía y en todo proceso de cicatrización su primera fase es inflamatoria lo que conlleva a las adherencias de epiplón.

15.- ¿Las múltiples adherencias de epiplón a peritoneo e hígado se pueden considerar como una iatrogenia ocasionada en la cirugía practicada el día 11 de febrero de 2018?

Rta: Las adherencias de epiplón son una respuesta fisiológica a la intervención quirúrgica, es un proceso biológico normal en todos los pacientes que se someten a una intervención quirúrgica intrabdominal.

16.- Las complicaciones que presentó la señora PATRICIA MUÑOZ RENGIFO, posteriores al procedimiento de COLELAP, ¿están descritas en la literatura médica como inherentes al procedimiento quirúrgico? o se podría considerar que corresponden a un error médico?

Rta: Se considera riesgo inherente aquel daño o complicación que se presenta de forma intrínseca en el procedimiento médico, dicha complicación hace parte del procedimiento mismo y no hay posibilidad de impedirlo, aunque haya sido previsible.



Por lo tanto, la Colelap tiene implícito algunas complicaciones, como son: Lesión de órganos cercanos como el hígado, el intestino delgado o los conductos biliares, sangrado, Infección, al igual que con cualquier cirugía, también tromboembolismo pulmonar, fuga biliar, lo que puede requerir un tratamiento adicional y por último conversión a cirugía abierta.

En todo caso no se puede demostrar que los médicos actuaron con error, alejados de la lex artis.

17.- ¿Los múltiples antecedentes patológicos que tenía la señora patricia muñoz, tales como: diabetes mellitus tipo 2 insulino requirente, ¿hipertensión arterial, obesidad, estreñimiento crónico, Ca de mama derecha ec II con Rh (+) y her2 (-) en tto? quimioterápico adyuvante (ac 2 ciclos, docetaxel + ciclofosfamida 4 ciclos). Radioterapia adyuvante en andamio. Inicio de terapia con tamoxifeno, hiperprolactinemia y enfermedad renal crónica, ¿contribuyeron en las complicaciones que presentó la paciente posterior a la colelap? ¿Estas comorbilidades influyeron en la evolución tórpida de la paciente y en la falta de adherencia al tratamiento instaurado?

Rta: De acuerdo a la historia clínica concluyo que las complicaciones que presento la paciente fueron consecuencia de sus comorbilidades.

18.- ¿De acuerdo con su experiencia y a lo consignado en la Historia Clínica, considera usted que el manejo médico dispensado a la señora PATRICIA MUÑOZ RENGIFO en la FUNDACIÓN HOSPITAL SAN JOSE DE BUGA fue el adecuado y el pertinente? ¿Porque la señora PATRICIA MUÑOZ no tuvo adherencia al tratamiento y por el contrario la evolución de la paciente siempre fue hacia el deterioro?

Rta: De Acuerdo a la revisión completa de la historia, la atención y todo el manejo fue el adecuado y pertinente. Ajustado a la lex artis y a las necesidades que se fueron suscitando, en el manejo de la paciente.

19.- ¿De acuerdo con lo consignado en la Historia Clínica considera usted que el manejo médico de la señora PATRICIA MUÑOZ RENGIFO en la Unidad de Cuidados Intensivos de la FUNDACION HOSPITAL SAN JOSE DE BUGA fue necesario, adecuado y pertinente?

Rta: El manejo evidenciado en la historia clínica, muestra completa necesidad de la estancia en la unidad de cuidados intensivos (UCI), además se demuestra lo adecuado y pertinente del tratamiento suministrado.

TULUÁ VALLE DEL CAUCA

Cra 34 # 25-40 Contacto: 311 655 3132- 321 567 4724

perimedicaldelvalle@gmail.com

www.perimedicaldelvalle.com

20.- ¿Cuál es la razón de que la paciente haya adquirido infecciones de origen nosocomial y si estas fueron tratadas adecuadamente conforme lo ordena la lex artis?

Rta: Dado sus antecedentes patológicos, claramente se trata de una paciente con un compromiso en su estado inmunológico y de defensa, aunque las infecciones nosocomiales son potencialmente prevenibles en pacientes sin antecedentes patológicos, su estado y antecedentes incrementan el riesgo de adquirirlas, más aun con el uso de fármacos inmunomoduladores como la ciclofosfamida y doxetol.

21.- ¿La larga estancia hospitalaria y las múltiples intervenciones que requirió la señora PATRICIA MUÑOZ RENGIFO, influyeron en la evolución tórpida de la paciente?

Rta: Las múltiples intervenciones, evidenciadas en la historia clínica, por los diferentes médicos y especialistas que se realizaron en aras de mejorar la sobrevida y evolución de la paciente, también contribuyen al empeoramiento y la comorbilidad de un paciente con deterioro previo por las múltiples patologías que padecía la paciente.

22.- ¿Cuál considera usted que fue la causa de la muerte de la señora PATRICIA MUÑOZ RENGIFO?

Rta: La muerte de la paciente fue el desenlace de una parada cerebro-cardio-pulmonar que deriva de la disfunción orgánica múltiple, que venía alterando la homeostasis de su fisiología ya alterada por las comorbilidades y estado catabólico de todos sus antecedentes patológicos y farmacológicos.

CONCLUSIONES

Atendiendo el estudio de la historia clínica de la señora PATRICIA MUÑOZ RENGIFO, y de los hechos apuntados y los razonamientos anteriormente expuestos se deduce las siguientes conclusiones:

- 1.- Se trata de paciente de 59 años, con múltiples comorbilidades, que fue sometida a Colelap por la presencia de litos o cálculos en la vesícula biliar y que como muestra la evidencia científica, requería la intervención.
- 2.- La paciente presentó una complicación derivada de la colecistectomía la cual es una fuga del muñón del conducto cístico, que es un ente frecuente en este tipo de cirugía y que se manejó de forma satisfactoria con la CPRE más esfinterectomía e implantación de un stent biliar.

TULUÁ VALLE DEL CAUCA

Cra 34 # 25-40 Contacto: 311 655 3132- 321 567 4724

perimedicaldelvalle@gmail.com

www.perimedicaldelvalle.com

- 3.- La descompensación metabólica es producto del pobre control de sus comorbilidades de base, que se empeoraron durante el posquirúrgico de la colelap.
- 4.- La realización de la colecistectomía laparoscópica ofrece más ventajas frente a la colecistectomía vía abierta, desde el punto de vista de visión laparoscópica, menor complicaciones y menor estancia hospitalaria.
- 5.- La identificación prematura de la fuga del muñón del conducto cístico, no cambia el desenlace final del paciente.
- 6.- La descompensación de sus comorbilidades asociadas, son el activador de la subsecuente disfunción orgánica que lleva al paciente al fallecimiento.
- 7.- El manejo del bilioperitoneo con abdomen abierto y sistema VAC o drenaje asistido por vacío es lo ideal en los pacientes que cursan con sepsis de carácter abdominal.
- 8.- La reanimación logro revertir la parada cardio-respiratoria a los 6 minutos, sugiriendo un evento de daño multiorgánico principalmente en el tejido cerebral.
- 9.- Los antecedentes de hipertensión, diabetes mellitus y la edad, factores de riesgo cardiovascular asociado a quimioterapia y patología oncológica, sin duda ha contribuido al desenlace fatal en contexto de la sepsis severa y la disfunción orgánica múltiple.
- 10.- La falla renal ya establecida crónicamente, con la que cursaba la paciente se agudizo ante el cuadro clínico actual requiriendo soporte dialítico de urgencia durante su estancia en la unidad de cuidados intensivos.
- 11.- Las comorbilidades y su enfermedad oncológica de base asociado a la administración de quimioterapia es un factor crucial.
- 12.- No se evidencia nexo de causalidad directa de la Colelap, con el fallecimiento de la paciente.

ANEXOS

Con este dictamen pericial, estoy anexando mi hoja de vida y copia de documentos que me sirvieron de soporte para la elaboración del dictamen.

GLOSARIO

COMORBILIDAD: Hay comorbilidad cuando dos o más trastornos o enfermedades ocurren en una misma persona, al mismo tiempo o uno después del otro. Las

TULUÁ VALLE DEL CAUCA

Cra 34 # 25-40 Contacto: 311 655 3132- 321 567 4724

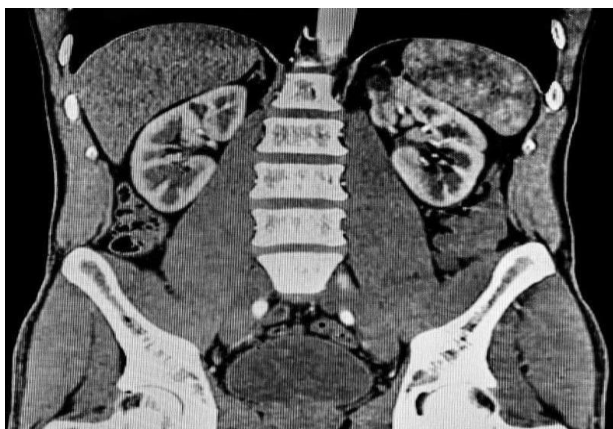
perimedicaldelvalle@gmail.com

www.perimedicaldelvalle.com

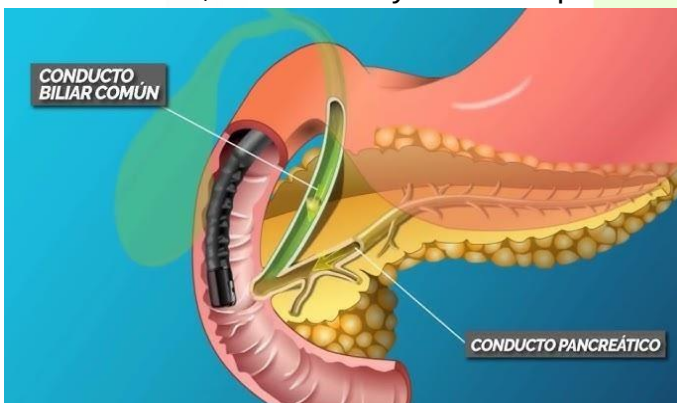
enfermedades pueden interactuar entre sí, afectando los síntomas y los resultados en la salud de una persona.

TAC DE ABDOMEN: La tomografía computarizada, más comúnmente conocida como exploración por TC, es un examen médico de diagnóstico por imágenes. Al igual que los rayos X tradicionales, produce múltiples imágenes o fotografías del interior del cuerpo.

La TC genera imágenes que pueden ser reformateadas en múltiples planos. Puede incluso generar imágenes tridimensionales.



CPRE: es la abreviación de colangiopancreatografía retrógrada endoscópica. Procedimiento para el que se usa un endoscopio a fin de examinar y tomar una radiografía del conducto pancreático, el conducto hepático, el conducto colédoco, la papila duodenal y la vesícula biliar. Un endoscopio es un instrumento delgado en forma de tubo, con una luz y una lente para observar



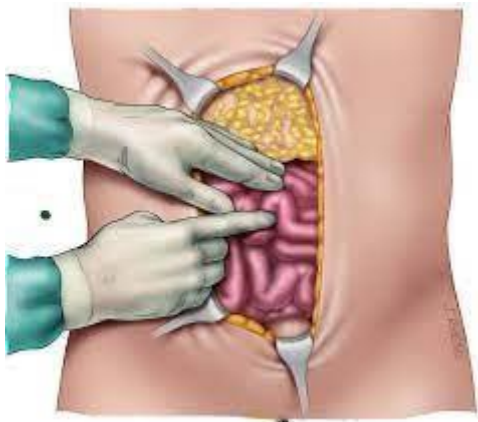
TULUÁ VALLE DEL CAUCA

Cra 34 # 25-40 Contacto: 311 655 3132- 321 567 4724

perimedicaldelvalle@gmail.com

www.perimedicaldelvalle.com

LAPAROTOMIA: La laparotomía o celiotomía es una cirugía que se hace con el propósito de abrir, explorar y examinar para tratar los problemas que se presentan en el abdomen. Existen dos tipos de laparotomía, la simple y la exploratoria. Cuando el acceso al abdomen se hace por la línea media, se denomina celiotomía.



BILIOPERITONEO: La peritonitis biliar o biliperitoneo es el derrame masivo de bilis en la cavidad peritoneal, es un riesgo potencial después de una cirugía abierta o laparoscópica sobre las vías biliares. La presentación clínica de la peritonitis biliar incluye molestias abdominales sin focalidad, distensión, náusea y dolor abdominal.

SISTEMA VAC: es una terapia no invasiva, controlada, que utiliza la presión negativa sobre la herida para promover la cicatrización en un medio húmedo y cerrado, favoreciendo la eliminación del exceso de fluidos, estimulando la angiogénesis y el tejido de granulación y disminuyendo la colonización bacteriana.

¿Qué es la terapia V.A.C.?

V.A.C.
Vacuum **A**ssited
Closure
Cierre Asistido por
Vacio

Es un sistema no invasivo para el cierre activo de las heridas que utiliza una presión negativa activa, controlada y localizada.



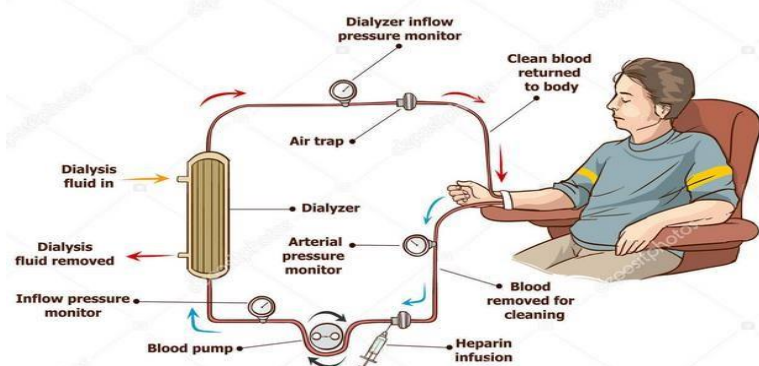
TULUÁ VALLE DEL CAUCA

Cra 34 # 25-40 Contacto: 311 655 3132- 321 567 4724

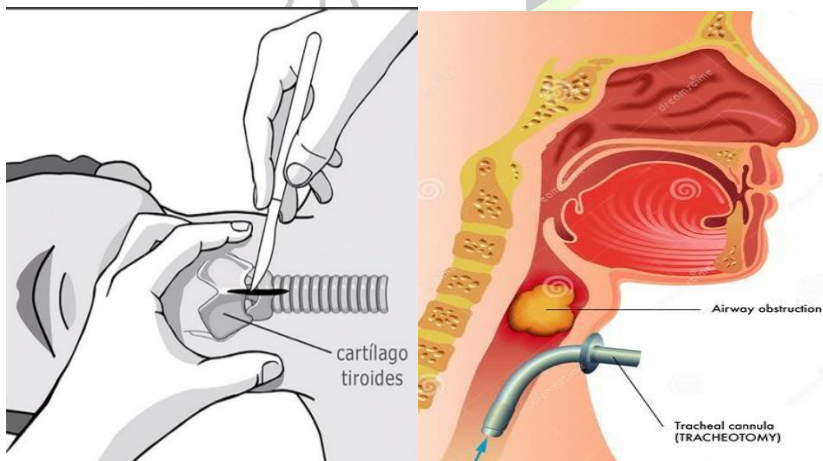
perimedicaldelvalle@gmail.com

www.perimedicaldelvalle.com

HEMODIALISIS: La hemodiálisis (y otros tipos de diálisis) cumple la función de los riñones cuando dejan de funcionar bien. La hemodiálisis puede: Eliminar la sal extra, el agua y los productos de desecho para que no se acumulen en su cuerpo. Mantener niveles seguros de minerales y vitaminas en su cuerpo.



TRAQUEOSTOMIA: Es un procedimiento quirúrgico para crear una abertura a través del cuello dentro de la tráquea. Casi siempre, se coloca una sonda a través de esta abertura para suministrar una vía respiratoria y retirar secreciones de los pulmones.



HOME CARE: El término 'Home Care' se refiere a una modalidad de atención médica orientada a brindar servicios especializados de carácter hospitalario, a los pacientes en su hogar. Una alternativa hospitalaria que está dirigida a adultos mayores de edad, enfermos crónicos, pacientes en postoperatorio o personas con discapacidad.

TULUÁ VALLE DEL CAUCA

Cra 34 # 25-40 Contacto: 311 655 3132- 321 567 4724

perimedicaldelvalle@gmail.com

www.perimedicaldelvalle.com

DECLARACIÓN JURAMENTADA: declaro bajo juramento que el presente informe es independiente y corresponde a mi real convicción profesional, así como también, que toda la información es la contenida en la historia clínica que se me puso de presente

BIBLIOGRAFIA

Múltiples artículos y capítulos de textos de la literatura médica respecto a colecistectomía laparoscópica y sus complicaciones. Enumero los más representativos y consultados.

- 1.- Lex Artis, Onus Probandi y Responsabilidad Médica (Lex Artis, Onus Probandi and Medical Responsibility) *Revista Jurídica de la Región de Murcia*, N° 36, 2005.
- 2.- Renal dysfunction and fluid and electrolyte disturbances Rawhi Hashem and Charles Weissman DOI:10.1097/MCC.0b013e328348bef5. 1997
- 3.- Experiencia del manejo por colangiopancreatografía retrógrada endoscópica de las fístulas biliares poscolecistectomía en un hospital de referencia en Colombia DOI: . *Revista colombiana de gastroenterología* 2010
- 4.- Post-Cardiac Arrest Syndrome Epidemiology, Pathophysiology, Treatment, and Prognostication A Consensus Statement from the International Liaison Committee on Resuscitation 2014 DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.190652.
- 5.- Angileri SA, Rodà GM, Savoldi AP, Meglio LD, Signorelli G, Ierardi AM, et al. Imaging findings and available percutaneous techniques for the treatment of bile leaks after hepatobiliary surgery. *Ann Gastroenterol*. 2017;33(6):675-679.
6. - Festi D, Reggiani ML, Attili AF, Loria P, Pazzi P, Scaioli E, et al. Natural history of gallstone disease: Expectant management or active treatment? Results from a population-based cohort study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010;25(4):719-724. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2009.06146.x>

TULUÁ VALLE DEL CAUCA

Cra 34 # 25-40 Contacto: 311 655 3132- 321 567 4724

perimedicaldelvalle@gmail.com

www.perimedicaldelvalle.com



PERIMEDICAL DEL VALLE S.A.S

Nit: 901484034-5

"NUESTRO COMPROMISO ES EQUIDAD CON ETICA"

Atentamente:

CARLOS IVAN FORERO RAMIREZ

Médico especialista en cirugía general

Cedula de ciudadanía: 14.796.295 Tuluá valle



TULUÁ VALLE DEL CAUCA

Cra 34 # 25-40 Contacto: 311 655 3132- 321 567 4724

perimedicaldelvalle@gmail.com

www.perimedicaldelvalle.com

Renal dysfunction and fluid and electrolyte disturbances

Rawhi Hashem and Charles Weissman

Department of Anesthesiology and Critical Care Medicine, Hadassah – Hebrew University Medical Center, Hebrew University – Hadassah School of Medicine, Jerusalem, Israel

Correspondence to Charles Weissman, MD, Department of Anesthesiology and Critical Care Medicine, Hadassah – Hebrew University Medical Center, Kiryat Hadassah, POB 12000, Jerusalem 91120, Israel
Tel: +972 2 677 7269; fax: +972 2 642 9392; e-mail: Charles@hadassah.org.il

Current Opinion in Critical Care 2011, 17:390–395

Purpose of review

To examine recent developments in preventing and treating postoperative acute renal dysfunction. To review contemporary issues concerning perioperative fluid and electrolyte management.

Recent findings

Renal dysfunction remains a major postoperative morbidity despite the advent of intermittent and continuous renal replacement therapies. It is also associated with increased mortality. Newer techniques, such as off-pump coronary artery bypass surgery, which promised to reduce the incidence of postoperative renal injury, have failed to do so. In addition, newer techniques such as endovascular repair of aortic disorder and the transcatheter insertion of aortic valves are associated with substantial degrees of kidney injury partially due to the use of much intravenous contrast material. Therefore, the present-day approach to preventing contrast-induced nephropathy is reviewed. Electrolyte disturbances are especially problematic after certain types of surgery, such as trans-sphenoidal adenomectomy and surgeries requiring the use of large volumes of irrigating solutions.

Summary

Renal dysfunction, along with fluid and electrolyte disturbances, is a major issue that needs to be considered as part of perioperative management. Moreover, it is the prevention of clinically significant renal injury and electrolyte disturbances that is the cornerstone of contemporary anesthetic and surgical care.

Keywords

acute kidney injury, electrolytes, magnesium, postoperative care, risk factors, sodium

Curr Opin Crit Care 17:390–395
© 2011 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins
1070-5295

Introduction

The perioperative period is characterized by changes in cardiovascular and fluid homeostasis that can affect renal function and electrolyte balance. The consequences of renal, fluid balance and electrolyte problems during and after surgery have short-term and long-term consequences, including increased mortality. It is, thus, important to identify before surgery the patients at risk for postoperative renal and electrolyte problems. Moreover, it is necessary to continually take steps during and immediately after surgery to prevent perioperative renal failure [1]. This review will examine contemporary issues surrounding postoperative renal failure and electrolyte imbalance.

Incidence and risks

Renal dysfunction is among the most problematic complications that occur during the intraoperative and postoperative periods. In a prospective study of 4158 noncardiac surgical patients older than 70 years in 23 Australian and New Zealand hospitals, acute postoperative renal dysfunction occurred in 244 and was

significantly associated with 30-day postoperative mortality [2]. However, preoperative renal impairment was not associated with 30-day mortality. In another study of 11 166 noncardiac surgery PACU/ICU patients with no preoperative history of renal insufficiency, 7.5% developed acute kidney dysfunction. Independent preoperative predictive factors were American Society of Anesthesiology Physical Status Classification, Revised Cardiac Risk Index, high-risk surgery and congestive heart failure. Patients who developed renal dysfunction had longer PACU/ICU stays as well as higher PACU, hospital and 6-month mortality rates [3]. Of 1158 patients undergoing vascular surgery, 558 had preoperative left ventricular dysfunction, 71 of whom developed postoperative acute kidney injury (AKI). These patients had a higher cardiovascular mortality (2.2 years follow-up) and higher rates of AKI than patients without left ventricular dysfunction [4]. A more focused study examined 35 302 diabetic veterans undergoing their first noncardiac surgery. 17.8% of them experienced at least some degree of renal postoperative insufficiency emphasizing the vulnerability of diabetic patients to renal failure. Long-term (median 3.7 years) follow-up

of these diabetic patients revealed that the duration of the AKI was independently associated with long-term mortality. Interestingly, the patients with severe renal injury of short duration had much lower mortality than those with milder injury of medium or long duration [5^{••}]. Because of the enhanced morbidity and mortality associated with AKI, there is major interest in its prevention [6^{••}].

AKI occurs either as an isolated complication or as part of multiple organ system dysfunction. Isolated postoperative renal dysfunction is often secondary to drug toxicity, rhabdomyolysis and cardiopulmonary bypass [7]. Such patients have a lower mortality rate than those with sepsis or systemic inflammatory response-associated acute kidney failure. The latter cause of AKI is often part of multiple organ system dysfunction, that is secondary to an uncontrolled inflammatory response such as occurs with shock, sepsis and trauma. In such patients, mortality is increased [8]. Despite recent advances in dialytic and other therapies, there has been little reduction in mortality and such patients often have prolonged hospital stays [9,10]. Sepsis often causes AKI, whereas, alternatively, the immune changes secondary to AKI itself increases vulnerability to developing sepsis [11]. In a study of 611 ICU patients, 28% had sepsis before AKI and 40% became septic a median of 5 days after developing AKI [11]. Therefore, there are many associations between sepsis and acute renal injury.

Cardiac surgery

AKI is an extremely problematic complication of cardiac surgery because of its association with increased morbidity and mortality. Of 12 096 patients undergoing cardiac surgery, 2.1% received renal replacement therapy and 3.9% had severe kidney injury [12]. This increased mortality and morbidity is reflected in the observations that postoperative elevated creatinine concentrations and continuous or intermittent renal replacement therapy (Continuous veno-veno hemofiltration or hemodialysis) are associated with greater postoperative mortality [13]. AKI, defined as a 25% reduction in glomerular filtration rate (GFR), occurs in more than 30% of cardiac surgery patients. It is associated with a greater than four-fold increase in the odds of death [14^{••}]. When the renal dysfunction leads to renal replacement therapy, mortality rates exceed 60% [14^{••}]. The renal dysfunction is often caused by the effects of the surgery and cardiopulmonary bypass, but may also be caused by administration of intravenous contrast material for preoperative coronary angiography. Cardiopulmonary bypass results in loss of pulsatile flow, which enhances both renal vasoconstriction and inflammatory responses with the attendant release of cytokines. In addition, microemboli smaller than 40 μ m have been implicated as causing renal dys-

Key points

- Renal dysfunction remains a major postoperative morbidity despite the advent of intermittent and continuous renal replacement therapies.
- Newer percutaneous techniques are associated with the administration of contrast material increasing the risk for contrast nephropathy.
- Electrolyte disturbances are especially problematic after certain types of surgeries, such as transphenoidal adenectomies and procedures requiring the use of much irrigation fluid.

function by blocking renal arterioles [15]. The subject of cardiopulmonary bypass-associated AKI was recently reviewed comprehensively by Kumar and Suneja [15]. A recent systematic review concluded that no pharmacologic agent examined for its renoprotective properties in adults undergoing cardiac surgery with bypass was able to reduce mortality [14^{••}]. Fenoldopam, atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide showed some evidence of renal protection, whereas dopamine, diuretics and calcium channel antagonists did not [14^{••}].

The interest in off-bypass coronary artery bypass surgery affords the ability to examine the effects of cardiopulmonary bypass on renal function. Among the touted advantages of off-pump surgery were its association with less renal dysfunction. However, this has not been shown by all studies. In a retrospective study of patients with pre-existing renal dysfunction, in 2711 who underwent on-bypass and 158 who underwent off-bypass coronary revascularization, off-bypass coronary grafting was not associated with a decreased risk of postoperative renal dysfunction [16]. Diabetes and peripheral vascular disease, along with decreased preoperative creatinine clearance, were independent risk factors for developing postoperative renal dysfunction [16]. Another risk factor for post-off-pump renal failure was an elevated preoperative C-reactive protein concentration (CRP), which reflects a pre-existing proinflammatory state, such as occurs in the metabolic syndrome [17]. In a retrospective study of 740 patients, 84 of 320 (26%) with and 44 of 420 (57%) without the metabolic syndrome developed postoperative kidney injury after off-pump surgery, as defined by a 50% increase in serum creatinine or an increase of 0.3 mg/dl or greater [18]. When the components of the metabolic syndrome were examined, diabetes and chronic renal disease were independent risk factors for postoperative acute kidney dysfunction [18]. In a prospective study of 71 diabetic patients randomized to on-bypass and off-bypass coronary artery bypass grafting (CABG), there were no differences between the two groups in either the postoperative serum or urinary creatinine or creatinine clearance, but there was a smaller increase in proteinuria and microalbuminuria in

the off-pump group indicating less kidney injury [19]. Although renal failure does occur after off-pump coronary revascularization, a meta-analysis that included randomized trials and observational studies concluded that it is still unclear whether off-pump surgery reduces the incidence of postoperative renal injury compared with on-pump surgery [20].

Noncardiac surgery

The use of endovascular, rather than open, techniques to repair abdominal aortic aneurysms has aroused much interest in reducing postprocedure renal dysfunction through the use of preprocedure renal protection strategies. These patients have the potential for a quadruple insult to the kidneys: intravenous contrast material, microembolization and macroembolization to the kidneys, changes in renal blood flow patterns due to graft placement in the area of the renal arteries and the systemic inflammatory response syndrome. Usually, the insult is mild and clinically insignificant (small mean increase in serum creatinine of 0.03–0.10 mg/dl) and is seen more often with suprarenal than infrarenal graft fixation likely due to more microembolization and renal artery trauma [21]. Preoperative strategies to reduce the incidence and extent of renal dysfunction include those designed to prevent intravenous contrast material nephropathy. Furthermore, statins may reduce the development of renal failure after suprarenal grafting possibly by attenuating the inflammatory response [21].

Repair of thoracic and thoracoabdominal aneurysms can be complicated by renal dysfunction. Among the touted advantages of endovascular repair are its avoidance of open thoracotomy and cardiopulmonary bypass with the attendant aortic cross-clamping and circulatory arrest. Therefore, it was hoped that the endovascular approach would result in less renal failure. Following thoracic endovascular repair, there is a reported incidence of acute renal failure of 1.5–34%. In a recently reported retrospective study of 175 consecutive patients who underwent 210 procedures at two centers, 13.3% had significant worsening of their renal failure at 1-month follow-up [22]. Risk factors included increased age, male sex, African-American race, diabetes mellitus, hypertension, preoperative stroke and a proximal aneurysm. Interestingly, obesity was nephroprotective. In a series of 509 patients who underwent open thoracoabdominal aneurysm repair, acute renal failure occurred in 9.8% and 5.9% were discharged home on dialysis [23]. The contemporary literature does not demonstrate less renal dysfunction following endovascular stent grafting. Following thoracic endovascular repair, short-term results are encouraging, as it was associated with significantly less mortality and morbidity, but long-term results need to be further investigated [24]. Routine use of intravascular ultrasound

and reduced contrast might result in lower rates of renal insufficiency [25].

Contrast nephropathy

Preoperative diagnostic procedures, such as computed tomography scans and cardiac catheterizations, and intraoperative procedures, such as endovascular repair of aortic abdominal aneurysms, require the administration of contrast material. In general, contrast nephropathy is characterized by an increase in serum creatinine within 24 h of contrast administration and usually peaks within 3–5 days. Most often, this creatinine increase does not progress to fulminate renal failure, but when it does, many studies indicate it can increase morbidity and mortality [26]. As the creatinine increase can be slow, contrast-induced AKI is defined as a rise in creatinine of 0.5 mg/dl or a 25% relative rise at 48 h after contrast administration [27]. Therefore, patients who received contrast material within a few days of surgery may be in the throgs of developing renal dysfunction. This issue was examined in a retrospective study of the incidence of renal dysfunction after off-pump coronary revascularization. Interestingly, there was no difference in the incidence between patients with at least two risk factors for developing contrast nephropathy who had coronary arteriography within 2 days of surgery, compared with those who had it for more than 2 days prior to surgery [28]. However, other studies have indicated an increased incidence of postoperative renal injury among patients who undergo coronary arteriography immediately prior to coronary revascularization, especially when subjected to cardiopulmonary bypass [29].

Patients receiving contrast material during surgery could develop nephropathy during the early postoperative period. Therefore, it is especially important to prevent its occurrence in high-risk patients such as those with diabetes, poor hydration status and chronic renal failure. The incidence of postoperative kidney injury after open abdominal aneurysm repair is 2–6%, whereas that after endovascular repair is 6–39% [30]. This requires steps to reduce the risk of postoperative renal dysfunction such as using carbon dioxide angiography to replace or reduce the dose of iodinated contrast materials [31]. Furthermore, there has been emphasis on the pretreatment of patients with intravenous fluids to reduce the concentration and contact time of contrast material within the tubule lumen, administration of antioxidants such as N-acetylcysteine or ascorbic acid and alkalinizing the urine with sodium bicarbonate. Recent studies have examined the efficacy of these techniques. The efficacy of N-acetylcysteine in preventing contrast-induced nephropathy has not been consistently demonstrated likely because of differences among studies in the route of administration, doses, populations and different changes in serum creatinine

as the main endpoint [6**]. When administered orally (1200 mg orally twice daily on the day before and the day after the procedure), it was reported to be more effective than ascorbic acid (3 + 2 g before and 2 g twice after the procedure [32]). A multicenter prospective trial [33] showed that intravenous N-acetylcysteine (600 mg twice daily) along with high-dose hydration (normal saline 1 ml/kg per h) on the days before, on and after the procedure was better at reducing contrast nephropathy than high-dose hydration alone and better than the control group (hydration with 1 ml/kg per h 12 h prior and 12 h following the procedure). Despite the results of these and other studies, an expert panel of the European Society of Intensive Care Medicine did not recommend the routine use of N-acetylcysteine, because most studies used an elevation in creatinine as their endpoint and not mortality or the need for renal replacement therapy [6**]. Recent studies of the use of sodium bicarbonate to alkalize the urine and thus protect against oxygen-free radical injury and saline hydration (75 ml of 8.4% sodium bicarbonate added to 1 litre of isotonic saline administered for 1 h before and 6 h after the procedure) did not show reduced appearance of nephropathy any more than when saline was used alone [34]. This along with other studies has not definitively demonstrated the efficacy of adding sodium bicarbonate to a hydration regimen [26]. Other studies have failed to show that low or isoosmolar, as opposed to high-osmolarity contrast media, reduces contrast nephropathy. However, among patients with pre-existing renal dysfunction undergoing intra-arterial contrast injection, low or iso-osmotic contrast material might be indicated [26]. Furthermore, a meta-analysis of the chronic administration of statins, with their anti-oxidative and anti-inflammatory properties, does not conclusively find them to be protective [35]. The most recommended modality to prevent contrast-induced nephropathy is hydration, although some centers add bicarbonate and/or N-acetylcysteine. Therefore, during the intraoperative and immediate postoperative periods, patients receiving contrast material should be well hydrated with lost fluid volumes promptly restored.

Fluids and electrolyte dysfunction

Up to 30% of surgical inpatients develop complications related to fluid and electrolyte therapy [36]. Fluid shifts during the perioperative period and the physiological responses to surgical stress have significant implications for perioperative fluid management. Many patients are dehydrated before surgery owing to prolonged fasting, the use of purgatives, enemas and diuretics. Intraoperative fluid losses are frequently underestimated and excess losses, both surgical and third-space, persist into the early postoperative period. Therefore, hypovolemia is often present leading to thirst and vasopressin secretion.

The most prominent response to anesthesia and surgery during the perioperative period is sodium and water retention. In general, the tendency to retain water is directly related to the magnitude of surgery. The factors that may contribute to this fluid retention include the effects of anesthetic agents on renal blood flow and GFR, the effects of intraoperative hypotension or hypovolemia on renal function, an increased sympathetic tone and circulating catecholamines causing renal vasoconstriction, the salt-retaining and water-retaining effects of increased plasma cortisol and aldosterone concentrations and an increased ADH activity. During surgery, ADH concentrations can increase as much as 50–100-fold. They often begin to fall toward the end of the surgery or within 3–5 days. This response is partly related to drugs, pain and other factors attributable to the stress of surgery. In neurosurgical patients, inappropriate ADH and cerebral salt-wasting syndrome also occur [37]. However, it is mostly a physiological response to the loss of intravascular fluid into cells or by its sequestration and immobilization in the tissues (i.e. 'third-space'). The difference is important because it determines the choice between fluid loading and restriction as the most physiological approach to fluid therapy in the perioperative period [38]. In children, isotonic saline solution administration, as opposed to fluid restriction, decreased the magnitude and incidence of postoperative hyponatremia [38].

Intravenous fluids are commonly administered during the perioperative period. Concerns about renal dysfunction should not prevent more restrictive approaches to fluid administration [39]. Unless clearly indicated, a more restrictive approach should be taken to maintain fluid administration than the 'mandatory 3 litres per day' often administered. When assessing volume status and the relative risks of insufficient or excessive volume replacement, pre-existing cardiorespiratory and renal disorders and the severity of pathophysiological changes associated with the acute illness itself must be taken into account. When fluid overload is suspected, fluid restriction and/or diuretic therapy may be necessary. In more complex clinical situations, attempts at achieving negative fluid balance are not necessarily sufficient, effective or appropriate, as much fluid may be located extravascularly, whereas the intravascular space is depleted. In such a situation, although there may be total body fluid overload, there is a deficit of intravascular fluid [40]. Some have proposed using hypertonic saline to reduce the total volume of fluid required without affecting kidney function. However, the serum sodium will rise and must be monitored closely [41].

In a prospective observational study performed upon 57 patients undergoing trans-sphenoidal adenomectomy, water and electrolyte disturbances occurred in the

majority of patients and were usually transient. Monitoring for water imbalances, due to deficiency or excess of ADH [diabetes insipidus or syndrome of inappropriate antidiuretic hormone hypersecretion (SIADH), respectively], is accomplished by continuously monitoring fluid intake, urine output and specific gravities, coupled with daily serum electrolyte measurements. Diabetes insipidus occurs more frequently than hyponatremia [42] and is characterized by excess volumes of inappropriately dilute urine, which can lead to hypernatremia. Most patients maintain adequate fluid intake and euolemia, but desmopressin therapy is required for some. SIADH, which peaks in incidence on postoperative day 7, presents with hyponatremia that can be severe and symptomatic. Management consists of fluid restriction [43].

Changes in the serum sodium during the perioperative period can increase the risk of hospital mortality. A retrospective study was performed using data from 151 486 adults admitted consecutively over a period of 10 years (1998–2007) to 77 Austrian medical, surgical and mixed ICUs [44]. The results suggest that both hyponatremia and hypernatremia present on admission to the ICU are independent risk factors for poor prognosis. Another study performed from 2000 to 2006 in three medical–surgical ICUs in Canada included more than 8000 adult patients with normal sodium concentrations on ICU admission. It showed that ICU-acquired hyponatremia and hypernatremia are common in critically ill patients and are associated with elevated risk of hospital mortality [45].

Many endoscopic surgical procedures involve using irrigating fluid to dilate the operating field and wash away debris and blood. A potential complication of such irrigation is systemic absorption of the fluid. Excessive absorption of fluid can cause intravascular overload and/or electrolyte disturbances to the point that symptoms are produced [46]. The ideal irrigant for endoscopic resection would be a nonconductive solution that does not interfere with electrosurgical resection, has a high degree of translucency, has an osmolality similar to the serum and causes only minimal side-effects when absorbed [47]. A prospective controlled trial was done on 360 patients undergoing transurethral resection of the prostate using three types of irrigating fluids (1.5% glycine, 5% glucose and normal saline). Each group included 120 patients [48]. Normal saline and 5% glucose were associated with lower perioperative morbidity including a lower incidence of transurethral resection syndrome, lower urinary catheterization duration and shorter hospital stay as compared with 1.5% glycine. There was transient postoperative hyperglycemia in the 5% glucose group. A study included 96 patients undergoing percutaneous nephrolithotomy (PCNL) using half-strength saline irrigation fluids and intravenous infusion solutions with hypotonic sodium.

Half-strength saline irrigation fluid did not result in considerable reductions in postoperative serum sodium concentrations in most simple PCNL procedures. Using intravenous infusion solutions with hypotonic sodium is discouraged in PCNL patients with a high probability of absorbing large volumes of hypotonic irrigation solution [49].

Conclusion

Despite the advent and extensive use of intermittent and continuous dialectic therapies, acute renal dysfunction remains a major cause of postoperative mortality and morbidity. This persistence of high morbidity and mortality occurs in spite of the many routine interventions designed to prevent renal dysfunction, including the preoperative identification of patients at risk of developing acute renal dysfunction (e.g. diabetes, chronic renal failure) and using intraoperative modalities such as aggressive hydration, avoidance of nephrotoxic drugs (e.g. aminoglycosides) and additional physiologic monitoring, for example measurement of central pressures. The inability to reduce the incidence of these poor outcomes can be attributed to three factors: the first is our still rudimentary understanding of the pathophysiology, cause and triggers of kidney injury. As a result, it is still unknown why some patients develop perioperative renal dysfunction and others do not. The second factor is the introduction of new diagnostic and therapeutic modalities. For example, gadolinium-based MRI contrast media that was originally thought to be well tolerated and lack nephrotoxic effects can induce a usually reversible decrease in renal function in patients with altered baseline renal function [50]. A prime example of new therapeutic modalities is the increasing use of endovascular grafts with the concomitant use of radiocontrast material. The final factor is the aging population with its higher incidence of diabetes mellitus, hypertension and obesity. Therefore, more investigation is needed to develop methods to prevent and reduce the poor outcomes of perioperative renal dysfunction.

References and recommended reading

Papers of particular interest, published within the annual period of review, have been highlighted as:

- of special interest
- of outstanding interest

Additional references related to this topic can also be found in the Current World Literature section in this issue (p. 406).

- 1 Agrawal RC, Jain RJ, Yadava A. Prevention of perioperative renal failure. *Indian J Anaesth* 2008; 52:38–43.
- 2 Story DA, Leslie K, Myles PS, *et al.* Complications and mortality in older surgical patients in Australia and New Zealand (the REASON study): a multicentre, prospective, observational study. *Anaesthesia* 2010; 65:1022–1030.
- 3 Abella FJ, Botelho M, Fernandez V, *et al.* Determinants of postoperative acute kidney injury. *Crit Care* 2009; 13:R79–R85.
- 4 van Kuijk JP, Valentijn TM, Chonchol M, *et al.* Preoperative left ventricular dysfunction predisposes to postoperative acute kidney injury and long-term mortality. *J Nephrol* 2011. [Epub ahead of print]

- 5 Coca SG, King JT Jr, Rosenthal RA, *et al*. The duration of postoperative acute kidney injury is an additional parameter predicting long-term survival in diabetic veterans. *Kidney Int* 2010; 78:926–933.
- This study details the effect of duration and severity of postoperative renal dysfunction on outcome.
- 6 Joannidis M, Druml W, Forni W, *et al*. Prevention of acute kidney injury and protection of renal function in the intensive care unit. *Intensive Care Med* 2010; 36:392–411.
- Guidelines of the European Society of Intensive Care Medicine on prevention of AKI.
- 7 Bagshaw SM, Bennett M, Haase M, *et al*. Plasma and urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin in septic versus nonseptic acute kidney injury in critical illness. *Intensive Care Med* 2010; 36:452–461.
- 8 Tsukamoto T, Chanthaphavong RS, Pape HC. Current theories on the pathophysiology of multiple organ failure after trauma. *Injury* 2010; 41:21–26.
- 9 Okusa MD. The changing pattern of acute kidney injury: from one to multiple organ failure. *Contrib Nephrol* 2010; 165:153–158.
- 10 Honore PM, Jacobs R, Boer W, Joannes-Boyau O. Sepsis and AKI: more complex than just a simple question of chicken and eggs. *Intensive Care Med* 2011; 37:186–189.
- 11 Mehta RL, Boucard J, Soroko SB, *et al*. Sepsis as a cause and consequence of acute kidney injury: Program to Improve Care in Acute Renal Disease. *Intensive Care Med* 2011; 37:241–248.
- 12 Englberger L, Suri RM, Li Z, *et al*. Validation of clinical scores predicting severe acute kidney injury after cardiac surgery. *Am J Kidney Dis* 2010; 56:623–631.
- 13 Hekmat K, Doerr F, Kroener A, *et al*. Prediction of mortality in intensive care unit cardiac surgical patients. *Eur J Cardthorac Surg* 2010; 38:104–109.
- 14 Patel NN, Rogers CA, Angelini GD, *et al*. Pharmacological therapies for the prevention of acute kidney injury following cardiac surgery: a systematic review. *Heart Fail Rev* 2011. [Epub ahead of print]
- Review of the contemporary methods for preventing postcardiac surgery kidney injury.
- 15 Kumar AB, Suneja M. Cardiopulmonary bypass-associated acute kidney injury. *Anesthesiology* 2011; 114:964–970.
- 16 Chukwuemeka A, Weisel A, Maganti M, *et al*. Renal dysfunction in high-risk patients on-pump and off-pump coronary artery bypass surgery: a propensity score analysis. *Ann Thorac Surg* 2005; 80:2148–2154.
- 17 Kim DH, Shim JK, Hong SW, *et al*. Predictive value of C-reactive protein for major postoperative complications following off-pump coronary artery bypass surgery-prospective and observational trial. *Circ J* 2009; 73:872–877.
- 18 Hong S, Youn YN, Yoo KJ. Metabolic syndrome as a risk factor for post-operative kidney injury after off-pump coronary artery bypass surgery. *Circ J* 2010; 74:1121–1126.
- 19 Modine T, Zannis C, Salleron J, *et al*. A prospective randomized study to evaluate the renal impact of surgical revascularization strategy in diabetic patients. *Interact Cardio Vasc Thorac Surg* 2010; 11:406–410.
- 20 Nigwekar SU, Kandula P, Hix JK, Thakar CV. Off-pump coronary artery bypass surgery and acute kidney injury: a meta-analysis of randomized and observational studies. *Am J Kidney Dis* 2009; 54:413–423.
- 21 Moulakakis KG, Matoussevitch V, Borgonio A, *et al*. Evidence that statins protect renal function during endovascular repair of AAAs. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2010; 40:608–615.
- 22 Pisimisis GT, Khoynzhad A, Bashir K, *et al*. Incidence and risk factors of renal dysfunction after thoracic endovascular aortic repair. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 140:S161–S167.
- 23 Wong DG, Parenti JL, Green SY, *et al*. Open repair of thoracoabdominal aortic aneurysm in the modern surgical era: contemporary outcomes in 509 patients. *J Am Coll Surg* 2011; 212:569–579.
- 24 Mustafa ST, Sadat U, Majeed MU, *et al*. Endovascular repair of nonruptured thoracic aortic aneurysms: systematic review. *Vascular* 2010; 18:28–33.
- 25 Pisimisis GT, Khoynzhad A, Bashir K, *et al*. Incidence and risk factors of renal dysfunction after thoracic endovascular aortic repair. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 140:S161–S167.
- 26 Ellis JH, Cohan RH. Reducing the risk of contrast-induced nephropathy: a perspective on the controversies. *AJR Am J Roentgenol* 2009; 192:1544–1549.
- 27 Solomon R, Dauerman HL. Contrast-induced acute kidney injury. *Circulation* 2010; 122:2451–2455.
- Reviews the causes and prophylaxis of contrast-induced nephropathy.
- 28 Kim NY, Kim SY, Lee NY, *et al*. Impact of the interval between coronary angiography and off-pump coronary bypass surgery on postoperative renal function. *Korean J Anesthesiol* 2010; 58:142–147.
- Review of prevention and treatment of contrast-induced nephropathy.
- 29 Del Duca D, Iqbal S, Rahme E, *et al*. Renal failure after cardiac surgery: timing of cardiac catheterization and other perioperative risk factors. *Ann Thorac Surg* 2007; 84:1264–1271.
- 30 Allie DE, Lirtzman MD, Wyatt CH, *et al*. Targeted renal therapy and contrast-induced nephropathy during endovascular abdominal aortic aneurysm repair: results of a feasibility pilot trial. *J Endovasc Ther* 2007; 14:520–527.
- 31 Criado E, Kabbani L, Cho K. Catheter-less angiography for endovascular aortic aneurysm repair: a new application of carbon dioxide as a contrast agent. *J Vasc Surg* 2008; 48:527–534.
- 32 Jo SH, Koo BK, Park JS, *et al*. N-acetylcysteine versus ascorbic acid for preventing contrast induced nephropathy in patients with renal insufficiency undergoing coronary artery angiography: NASPI study – a prospective randomized controlled trial. *Am Heart J* 2009; 157:576–583.
- 33 Koc F, Ozdemir K, Kaya MG, *et al*. Intravenous N-acetylcysteine plus high-dose hydration versus high-dose hydration and standard hydration for the prevention of contrast-induced nephropathy: CASIS – a multicenter prospective controlled trial. *Int J Cardiol* 2011. [Epub ahead of print]
- 34 Vasheghani-Farahani A, Sadigh G, Kassaian SE, *et al*. Sodium bicarbonate plus isotonic saline versus saline for prevention of contrast-induced nephropathy in patients undergoing coronary angiography: a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2009; 54:610–618.
- 35 Zhang T, Shen LH, Hu LH, *et al*. Statins for the prevention of contrast-induced nephropathy: a systematic review and meta-analysis. *Am J Nephrol* 2011; 33:344–351.
- 36 Philip JJ, Herrod PJJ, Awad S, Redfern A, *et al*. Hypo- and hypernatremia in surgical patients: is there room for improvement? *World J Surg* 2010; 34:495–499.
- 37 Sherlock M, O'Sullivan E, Agha A. Incidence and pathophysiology of severe hyponatremia in neurosurgical patients. *Postgrad Med J* 2009; 85:171–175.
- 38 Neville KA, Sandeman DJ, Rubinstein A, *et al*. Prevention of hyponatremia during maintenance intravenous fluid administration: a prospective randomized study of fluid type versus fluid rate. *J Pediatr* 2010; 156:313–319.
- 39 Prowle JR, Bellomo R. Fluid administration and kidney function. *Curr Opin Crit Care* 2010; 16:332–336.
- 40 Hilton AK, Pellegrino VA, Scheinkestel DK. Avoiding common problems associated with intravenous fluid therapy. *Med J Aust* 2008; 189:509–513.
- 41 McAlister V, Burns KEA, Znajda T. Hypertonic saline for peri-operative fluid management. *Anesth Analg* 2010; 110:1506–1511.
- 42 Kristof RA, Rother M, Neuloh G, *et al*. Incidence, clinical manifestations and course of water and electrolyte metabolism disturbances following transsphenoidal pituitary adenoma surgery: a prospective observational study. *J Neurosurg* 2009; 111:555–562.
- 43 Ausiello JC, Bruce JN, Freda PU. Postoperative assessment of the patient after transsphenoidal pituitary surgery. *Pituitary* 2008; 11:391–401.
- 44 Funk GC, Lindner G, Druml W, *et al*. Incidence and prognosis of dysnatremias present on ICU admission. *Intensive Care Med* 2010; 36:304–311.
- 45 Stelfox HT, Ahmed SB, Khandwala F, *et al*. The epidemiology of intensive care unit-acquired hyponatremia in medical-surgical intensive care units. *Crit Care* 2008; 12:R162.
- 46 Hahn RG. Fluid absorption in endoscopic surgery. *Br J Anesthesia* 2006; 96:8–20.
- 47 Collins JW, Macdermott S, Bradbriik RA, *et al*. A comparison of the effect of 1.5% glycine and 5% glucose irrigants on plasma serum physiology and the incidence of transurethral resection syndrome during prostate resection. *Br J Urol* 2005; 96:368–372.
- 48 Yousef AA, Suliman GA, Elashry OM, *et al*. A randomized comparison between three types of irrigating fluids during transurethral resection in benign prostatic hyperplasia. *BMC Anesthesiol* 2010; 10:7–10.
- 49 Sichani MM, Kashi AM, Al-Mousawi S, *et al*. An assessment of serum sodium within 48 h after percutaneous nephrolithotomy with half-strength saline solution. *Urol Res* 2010; 38:413–416.
- 50 Buhaescu I, Izzedine H. Gadolinium-induced nephrotoxicity. *Int J Clin Pract* 2008; 62:1113–1118.



CARLOS IVÁN FORERO RAMÍREZ

Documento de identidad: 14.796.295 de Tuluá

Lugar de nacimiento: Tuluá, Valle del Cauca

Fecha de nacimiento: Septiembre 30 de 1982

Dirección: Calle 46 # 24b-23 B/ principe

Contacto: 310-596-35 28

E-mail: cafo-01@hotmail.com

FORMACIÓN ACADÉMICA

PRIMARIOS

1994
Tuluá

Básica primaria
Colegio Comfamiliar Tuluá

SECUNDARIOS

2000
Tuluá

Bachiller técnico Industrial
Instituto Técnico Industrial

UNIVERSITARIOS

2006

Licenciado en educación con énfasis en educación
Física
Unidad Central del Valle del Cauca

2013

Médico general
Unidad Central del Valle del Cauca

2016

Especialista en Auditoria medica
Universidad del Valle

2022

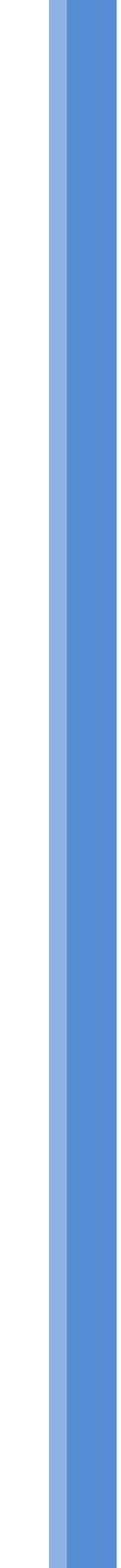
Especialista En Cirugía General
Universidad del Zulia – Venezuela

CURSOS Y DIPLOMADOS

2010 Tuluá	Diplomado en docencia universitaria Unidad Central del Valle del Cauca
2012	Diplomado en Reanimación, Medicina Crítica y Cuidado Intensivo Vital Care y Fundación Universitaria San Martín
2012 Armenia	Curso “Reanimación Cardio Cerebro Pulmonar Básica Avanzada para Profesionales” Vital Care Cuidado Crítico Fundación Universitaria San Martín
2014 Armenia	Diplomado en Reanimación, Medicina Crítica y Cuidado Intensivo Vital Care laboratorio de Simulación Clínica
2022 Cali	Diplomado en Cirugía de Control de Daños Universidad del valle.
2022 Cali	Diplomado En Cirugía Laparoscópica De Hernias Inguinales Y Pared Abdominal. Universidad Libre.
2023	Curso Hands On Principios , Técnicas Y Complicaciones En Cirugía Bariátrica Y Metabólica Universidad Nacional De Piura Perú

EXPERIENCIA LABORAL

EMPRESA:	Clínica San Francisco
CARGO:	Médico Servicio Social Obligatorio
TELÉFONO:	226 22 22
TIEMPO:	Febrero 2013 – Enero 2014
EMPRESA:	Clínica San Francisco
CARGO:	Médico General (Hospitalización–Unidad de Cuidados Intensivos)
TELÉFONO:	226 22 22
TIEMPO:	Enero 2014 – febrero 2016
EMPRESA:	Hospital Rubén cruz Vélez
CARGO:	Medico asistencial urgencias nivel I
TIEMPO:	Enero- agosto 2016
EMPRESA:	Servicio Occidental De Salud
CARGO:	Auditor Medico
TIEMPO:	Enero - Diciembre 2017
EMPRESA:	Servicio Occidental De Salud
CARGO:	Auditor Medico
TIEMPO:	Enero a noviembre 2022
EMPRESA:	Hospital Tomas Uribe Uribe
CARGO:	Cirujano General
TIEMPO:	Actualmente
EMPRESA:	Clínica San Francisco
CARGO:	Cirujano General
TIEMPO:	Actualmente
EMPRESA:	Clinica Mariangel Dumian Tulua Valle
CARGO:	Cirujano General
TIEMPO:	Actualmente
EMPRESA:	Hospital Departamental Centenario de Sevilla Valle
CARGO:	Cirujano General
TIEMPO:	Actualmente



CARLOS IVAN FORERO RAMÍREZ
CC. 14.796.295 TUUÀ

ILCOR Consensus Statement

Post-Cardiac Arrest Syndrome

Epidemiology, Pathophysiology, Treatment, and Prognostication

A Consensus Statement From the International Liaison Committee on Resuscitation (American Heart Association, Australian and New Zealand Council on Resuscitation, European Resuscitation Council, Heart and Stroke Foundation of Canada, InterAmerican Heart Foundation, Resuscitation Council of Asia, and the Resuscitation Council of Southern Africa); the American Heart Association Emergency Cardiovascular Care Committee; the Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; the Council on Cardiopulmonary, Perioperative, and Critical Care; the Council on Clinical Cardiology; and the Stroke Council

Endorsed by the American College of Emergency Physicians, Society for Academic Emergency Medicine, Society of Critical Care Medicine, and Neurocritical Care Society

Robert W. Neumar, MD, PhD, Co-Chair; Jerry P. Nolan, FRCA, FCEM, Co-Chair; Christophe Adrie, MD, PhD; Mayuki Aibiki, MD, PhD; Robert A. Berg, MD, FAHA; Bernd W. Böttiger, MD, DEAA; Clifton Callaway, MD, PhD; Robert S.B. Clark, MD; Romergryko G. Geocadin, MD; Edward C. Jauch, MD, MS; Karl B. Kern, MD; Ivan Laurent, MD; W.T. Longstreth, Jr, MD, MPH; Raina M. Merchant, MD; Peter Morley, MBBS, FRACP, FANZCA, FJFICM; Laurie J. Morrison, MD, MSc; Vinay Nadkarni, MD, FAHA; Mary Ann Peberdy, MD, FAHA; Emanuel P. Rivers, MD, MPH; Antonio Rodriguez-Nunez, MD, PhD; Frank W. Sellke, MD; Christian Spaulding, MD; Kjetil Sunde, MD, PhD; Terry Vanden Hoek, MD

The American Heart Association makes every effort to avoid any actual or potential conflicts of interest that may arise as a result of an outside relationship or a personal, professional, or business interest of a member of the writing panel. Specifically, all members of the writing group are required to complete and submit a Disclosure Questionnaire showing all such relationships that might be perceived as real or potential conflicts of interest.

This statement was approved by the American Heart Association Science Advisory and Coordinating Committee on August 31, 2008.

When this document is cited, the American Heart Association requests that the following citation format be used: Neumar RW, Nolan JP, Adrie C, Aibiki M, Berg RA, Böttiger BW, Callaway C, Clark RSB, Geocadin RG, Jauch EC, Kern KB, Laurent I, Longstreth WT Jr, Merchant RM, Morley P, Morrison LJ, Nadkarni V, Peberdy MA, Rivers EP, Rodriguez-Nunez A, Sellke FW, Spaulding C, Sunde K, Vanden Hoek T. Post-cardiac arrest syndrome: epidemiology, pathophysiology, treatment, and prognostication: a consensus statement from the International Liaison Committee on Resuscitation (American Heart Association, Australian and New Zealand Council on Resuscitation, European Resuscitation Council, Heart and Stroke Foundation of Canada, InterAmerican Heart Foundation, Resuscitation Council of Asia, and the Resuscitation Council of Southern Africa); the American Heart Association Emergency Cardiovascular Care Committee; the Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; the Council on Cardiopulmonary, Perioperative, and Critical Care; the Council on Clinical Cardiology; and the Stroke Council. *Circulation*. 2008;118:2452–2483.

This article has been copublished in *Resuscitation*.

Copies: This document is available on the World Wide Web site of the American Heart Association (my.americanheart.org). A single reprint is available by calling 800-242-8721 (US only) or by writing the American Heart Association, Public Information, 7272 Greenville Ave, Dallas, TX 75231-4596. Ask for reprint No. 71-0455. A copy of the statement is also available at <http://www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifier=3003999> by selecting either the “topic list” link or the “chronological list” link. To purchase additional reprints, call 843-216-2533 or e-mail kelle.ramsay@wolterskluwer.com.

Expert peer review of AHA Scientific Statements is conducted at the AHA National Center. For more on AHA statements and guidelines development, visit <http://www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifier=3023366>.

Permissions: Multiple copies, modification, alteration, enhancement, and/or distribution of this document are not permitted without the express permission of the American Heart Association. Instructions for obtaining permission are located at <http://www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifier=4431>. A link to the “Permission Request Form” appears on the right side of the page.

(*Circulation*. 2008;118:2452–2483.)

© 2008 American Heart Association, Inc.

Circulation is available at <http://circ.ahajournals.org>

DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.190652

I. Consensus Process

The contributors to this statement were selected to ensure expertise in all the disciplines relevant to post-cardiac arrest care. In an attempt to make this document universally applicable and generalizable, the authorship comprised clinicians and scientists who represent many specialties in many regions of the world. Several major professional groups whose practice is relevant to post-cardiac arrest care were asked and agreed to provide representative contributors. Planning and invitations took place initially by e-mail, followed a series of telephone conferences and face-to-face meetings of the coauthors and writing group members. International writing teams were formed to generate the content of each section, which corresponded to the major subheadings of the final document. Two team leaders from different countries led each writing team. Individual contributors were assigned by the writing group coauthors to work on 1 or more writing teams, which generally reflected their areas of expertise. Relevant articles were identified with PubMed, EMBASE, and an American Heart Association EndNote master resuscitation reference library, supplemented by hand searches of key papers. Drafts of each section were written and agreed on by the writing team authors and then sent to the coauthors for editing and amalgamation into a single document. The first draft of the complete document was circulated among writing team leaders for initial comment and editing. A revised version of the document was circulated among all contributors, and consensus was achieved before submission of the final version for independent peer review and approval for publication.

II. Background

This scientific statement outlines current understanding and identifies knowledge gaps in the pathophysiology, treatment, and prognosis of patients who regain spontaneous circulation after cardiac arrest. The purpose is to provide a resource for optimization of post-cardiac arrest care and to pinpoint the need for research focused on gaps in knowledge that would potentially improve outcomes of patients resuscitated from cardiac arrest.

Resumption of spontaneous circulation (ROSC) after prolonged, complete, whole-body ischemia is an unnatural pathophysiological state created by successful cardiopulmonary resuscitation (CPR). In the early 1970s, Dr Vladimir Negovsky recognized that the pathology caused by complete whole-body ischemia and reperfusion was unique in that it had a clearly definable cause, time course, and constellation of pathological processes.¹⁻³ Negovsky named this state “postresuscitation disease.” Although appropriate at the time, the term “resuscitation” is now used more broadly to include treatment of various shock states in which circulation has not ceased. Moreover, the term “postresuscitation” implies that the act of resuscitation has ended. Negovsky himself stated that a second, more complex phase of resuscitation begins when patients regain spontaneous circulation after cardiac arrest.¹ For these reasons, we propose a new term: “post-cardiac arrest syndrome.”

The first large multicenter report on patients treated for cardiac arrest was published in 1953.⁴ The in-hospital mortality rate for the 672 adults and children whose “heart beat was restarted” was 50%. More than a half-century later, the location, cause, and treatment of cardiac arrest have changed dramatically, but the overall prognosis after ROSC has not improved. The largest modern report of cardiac arrest epidemiology was published by the National Registry of Cardiopulmonary Resuscitation (NRCPR) in 2006.⁵ Among the 19 819 adults and 524 children who regained any spontaneous circulation, in-hospital mortality rates were 67% and 55%, respectively. In a recent study of 24 132 patients in the United Kingdom who were admitted to critical care units after cardiac arrest, the in-hospital mortality rate was 71%.⁶

In 1966, the National Academy of Sciences–National Research Council Ad Hoc Committee on Cardiopulmonary Resuscitation published the original consensus statement on CPR.⁷ This document described the original ABCDs of resuscitation, in which A represents airway; B, breathing; C, circulation; and D, definitive therapy. Definitive therapy includes not only the management of pathologies that cause cardiac arrest but also those that result from cardiac arrest. Post-cardiac arrest syndrome is a unique and complex combination of pathophysiological processes, which include (1) post-cardiac arrest brain injury, (2) post-cardiac arrest myocardial dysfunction, and (3) systemic ischemia/reperfusion response. This state is often complicated by a fourth component: the unresolved pathological process that caused the cardiac arrest. A growing body of knowledge suggests that the individual components of post-cardiac arrest syndrome are potentially treatable. The first intervention proved to be clinically effective is therapeutic hypothermia.^{8,9} These studies provide the essential proof of concept that interventions initiated after ROSC can improve outcome.

Several barriers impair implementation and optimization of post-cardiac arrest care. Post-cardiac arrest patients are treated by multiple teams of providers both outside and inside the hospital. Evidence exists of considerable variation in post-cardiac arrest treatment and patient outcome between institutions.^{10,11} Therefore, a well-thought-out multidisciplinary approach for comprehensive care must be established and executed consistently. Such protocols have already been shown to improve outcomes at individual institutions compared with historical controls.¹²⁻¹⁴ Another potential barrier is the limited accuracy of early prognostication. Optimized post-cardiac arrest care is resource intensive and should not be continued when the effort is clearly futile; however, the reliability of early prognostication (<72 hours after arrest) remains limited, and the impact of emerging therapies (eg, hypothermia) on accuracy of prognostication has yet to be elucidated. Reliable approaches must be developed to avoid premature prognostication of futility without creating unreasonable hope for recovery or consuming healthcare resources inappropriately.

The majority of research on cardiac arrest over the past half-century has focused on improving the rate of ROSC, and significant progress has been made; however, many interventions improve ROSC without improving long-term survival. The translation of optimized basic life support and advanced

life support interventions into the best possible outcomes is contingent on optimal post–cardiac arrest care. This requires effective implementation of what is already known and enhanced research to identify therapeutic strategies that will give patients who are resuscitated from cardiac arrest the best chance for survival with good neurological function.

III. Epidemiology of Post–Cardiac Arrest Syndrome

The tradition in cardiac arrest epidemiology, based largely on the Utstein consensus guidelines, has been to report percentages of patients who survive to sequential end points such as ROSC, hospital admission, hospital discharge, and various points thereafter.^{15,16} Once ROSC is achieved, however, the patient is technically alive. A more useful approach to the study of post–cardiac arrest syndrome is to report deaths during various phases of post–cardiac arrest care. In fact, this approach reveals that rates of early mortality in patients achieving ROSC after cardiac arrest vary dramatically between studies, countries, regions, and hospitals.^{10,11} The cause of these differences is multifactorial but includes variability in patient populations, reporting methods, and, potentially, post–cardiac arrest care.^{10,11}

Epidemiological data on patients who regain spontaneous circulation after out-of-hospital cardiac arrest suggest regional and institutional variation in in-hospital mortality rates. During the advanced life support phase of the Ontario Prehospital Advanced Life Support Trial (OPALS), 766 patients achieved ROSC after out-of-hospital cardiac arrest.¹⁷ In-hospital mortality rates were 72% for patients with ROSC and 65% for patients admitted to the hospital. Data from the Canadian Critical Care Research Network indicate a 65% in-hospital mortality rate for 1483 patients admitted to the intensive care unit (ICU) after out-of-hospital arrest.¹⁸ In the United Kingdom, 71.4% of 8987 patients admitted to the ICU after out-of-hospital cardiac arrest died before being discharged from the hospital.⁶ In-hospital mortality rates for patients with out-of-hospital cardiac arrest who were taken to 4 different hospitals in Norway averaged 63% (range 54% to 70%) for patients with ROSC, 57% (range 56% to 70%) for patients who arrived in the emergency department with a pulse, and 50% (range 41% to 62%) for patients admitted to the hospital.¹⁰ In Sweden, the 1-month mortality rate for 3853 patients admitted with a pulse to 21 hospitals after out-of-hospital cardiac arrest ranged from 58% to 86%.¹¹ In Japan, 1 study reported that patients with ROSC after witnessed out-of-hospital cardiac arrest of presumed cardiac origin had an in-hospital mortality rate of 90%.¹⁹ Among 170 children with ROSC after out-of-hospital cardiac arrest, the in-hospital mortality rate was 70% for those with any ROSC, 69% for those with ROSC >20 minutes, and 66% for those admitted to the hospital.²⁰ In a comprehensive review of nontraumatic out-of-hospital cardiac arrest in children, the overall rate of ROSC was 22.8%, and the rate of survival to discharge was 6.7%, which resulted in a calculated post-ROSC mortality rate of 70%.²¹

The largest published in-hospital cardiac arrest database (the NRCPR) includes data from >36 000 cardiac arrests.⁵

Recalculation of the results of this report reveals that the in-hospital mortality rate was 67% for the 19 819 adults with any documented ROSC, 62% for the 17 183 adults with ROSC >20 minutes, 55% for the 524 children with any documented ROSC, and 49% for the 460 children with ROSC >20 minutes. It seems intuitive to expect that advances in critical care over the past 5 decades would result in improvements in rates of hospital discharge after initial ROSC; however, epidemiological data to date fail to support this view.

Some variability between individual reports may be attributed to differences in the numerator and denominator used to calculate mortality. For example, depending on whether ROSC is defined as a brief (approximately >30 seconds) return of pulses or spontaneous circulation sustained for >20 minutes, the denominator used to calculate postresuscitation mortality rates will differ greatly.¹⁵ Other denominators include sustained ROSC to the emergency department or hospital/ICU admission. The lack of consistently defined denominators precludes comparison of mortality among a majority of the studies. Future studies should use consistent terminology to assess the extent to which post–cardiac arrest care is a contributing factor.

The choice of denominator has some relationship to the site of post–cardiac arrest care. Patients with fleeting ROSC are affected by interventions that are administered within seconds or minutes, usually at the site of initial collapse. Patients with ROSC that is sustained for >20 minutes receive care during transport or in the emergency department before hospital admission. Perhaps it is more appropriate to look at mortality rates for out-of-hospital (or immediate post-ROSC), emergency department, and ICU phases separately. A more physiological approach would be to define the phases of post–cardiac arrest care by time rather than location. The immediate postarrest phase could be defined as the first 20 minutes after ROSC. The early postarrest phase could be defined as the period between 20 minutes and 6 to 12 hours after ROSC, when early interventions might be most effective. An intermediate phase might be between 6 to 12 hours and 72 hours, when injury pathways are still active and aggressive treatment is typically instituted. Finally, a period beyond 3 days could be considered the recovery phase, when prognostication becomes more reliable and ultimate outcomes are more predictable (Figure). For both epidemiological and interventional studies, the choice of denominator should reflect the phases of post–cardiac arrest care that are being studied.

Beyond reporting post–cardiac arrest mortality rates, epidemiological data should define the neurological and functional outcomes of survivors. The updated Utstein reporting guidelines list cerebral performance category (CPC) as a core data element.¹⁵ For example, examination of the latest NRCPR database report reveals that 68% of 6485 adults and 58% of 236 children who survived to hospital discharge had a good outcome, defined as CPC 1 (good cerebral performance) or CPC 2 (moderate cerebral disability). In one study, 81% of 229 out-of-hospital cardiac arrest survivors were categorized as CPC 1 to 2, although this varied between 70% and 90% in the 4 hospital regions.¹⁰ In another study, 75% of

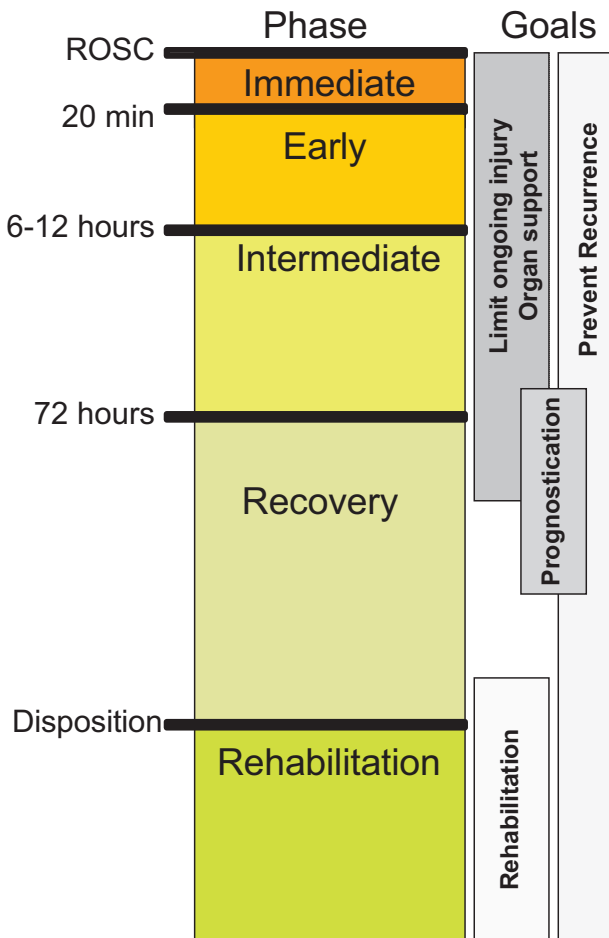


Figure. Phases of post-cardiac arrest syndrome.

51 children who survived out-of-hospital cardiac arrest had either pediatric CPC 1 to 2 or returned to their baseline neurological state.²⁰ The CPC is an important and useful outcome tool, but it lacks the sensitivity to detect clinically significant differences in neurological outcome. The report of the recent Utstein consensus symposium on post-cardiac arrest care research anticipates more refined assessment tools, including tools that evaluate quality of life.¹⁶

Two other factors related to survival after initial ROSC are limitations set on subsequent resuscitation efforts and the timing of withdrawal of therapy. The perception of a likely adverse outcome (correct or not) may well create a self-fulfilling prophecy. The timing of withdrawal of therapy is poorly documented in the resuscitation literature. Data from the NRCPR on in-hospital cardiac arrest indicate that “do not attempt resuscitation” (DNAR) orders were given for 63% of patients after the index event, and in 43% of these, life support was withdrawn.²² In the same report, the median survival time of patients who died after ROSC was 1.5 days, long before futility could be accurately prognosticated in most cases. Among 24 132 comatose survivors of either in- or out-of-hospital cardiac arrest who were admitted to critical care units in the United Kingdom, treatment was withdrawn in 28.2% at a median of 2.4 days (interquartile range 1.5 to 4.1 days).⁶ The reported incidence of inpatients with clinical brain death and sustained ROSC after cardiac arrest ranges

from 8% to 16%.^{22,23} Although this is clearly a poor outcome, these patients can and should be considered for organ donation. A number of studies have reported no difference in transplant outcomes whether the organs were obtained from appropriately selected post-cardiac arrest patients or from other brain-dead donors.^{23–25} Non-heart-beating organ donation has also been described after failed resuscitation attempts after in- and out-of-hospital cardiac arrest,^{26,27} but these have generally been cases in which sustained ROSC was never achieved. The proportion of cardiac arrest patients dying in the critical care unit and who might be suitable non-heart-beating donors has not been documented.

Despite variability in reporting techniques, surprisingly little evidence exists to suggest that the in-hospital mortality rate of patients who achieve ROSC after cardiac arrest has changed significantly in the past half-century. To minimize artifactual variability, epidemiological and interventional post-cardiac arrest studies should incorporate well-defined standardized methods to calculate and report mortality rates at various stages of post-cardiac arrest care, as well as long-term neurological outcome.¹⁶ Overriding these issues is a growing body of evidence that post-cardiac arrest care impacts mortality rate and functional outcome.

IV. Pathophysiology of Post-Cardiac Arrest Syndrome

The high mortality rate of patients who initially achieve ROSC after cardiac arrest can be attributed to a unique pathophysiological process that involves multiple organs. Although prolonged whole-body ischemia initially causes global tissue and organ injury, additional damage occurs during and after reperfusion.^{28,29} The unique features of post-cardiac arrest pathophysiology are often superimposed on the disease or injury that caused the cardiac arrest, as well as underlying comorbidities. Therapies that focus on individual organs may compromise other injured organ systems. The 4 key components of post-cardiac arrest syndrome are (1) post-cardiac arrest brain injury, (2) post-cardiac arrest myocardial dysfunction, (3) systemic ischemia/reperfusion response, and (4) persistent precipitating pathology (Table 1). The severity of these disorders after ROSC is not uniform and will vary in individual patients based on the severity of the ischemic insult, the cause of cardiac arrest, and the patient's prearrest state of health. If ROSC is achieved rapidly after onset of cardiac arrest, the post-cardiac arrest syndrome will not occur.

Post-Cardiac Arrest Brain Injury

Post-cardiac arrest brain injury is a common cause of morbidity and mortality. In 1 study of patients who survived to ICU admission but subsequently died in the hospital, brain injury was the cause of death in 68% after out-of-hospital cardiac arrest and in 23% after in-hospital cardiac arrest.³⁰ The unique vulnerability of the brain is attributed to its limited tolerance of ischemia and its unique response to reperfusion. The mechanisms of brain injury triggered by cardiac arrest and resuscitation are complex and include

Table 1. Post-Cardiac Arrest Syndrome: Pathophysiology, Clinical Manifestations, and Potential Treatments

Syndrome	Pathophysiology	Clinical Manifestation	Potential Treatments
Post-cardiac arrest brain injury	● Impaired cerebrovascular autoregulation ● Cerebral edema (limited) ● Postischemic neurodegeneration	● Coma ● Seizures ● Myoclonus ● Cognitive dysfunction ● Persistent vegetative state ● Secondary Parkinsonism ● Cortical stroke ● Spinal stroke ● Brain death	● Therapeutic hypothermia¹⁷⁷ ● Early hemodynamic optimization ● Airway protection and mechanical ventilation ● Seizure control ● Controlled reoxygenation (SaO₂ 94% to 96%) ● Supportive care
Post-cardiac arrest myocardial dysfunction	● Global hypokinesis (myocardial stunning) ● ACS	● Reduced cardiac output ● Hypotension ● Dysrhythmias ● Cardiovascular collapse	● Early revascularization of AMI^{171, 373} ● Early hemodynamic optimization ● Intravenous fluid⁹⁷ ● Inotropes⁹⁷ ● IABP^{13, 160} ● LVAD¹⁶¹ ● ECMO³⁶¹
Systemic ischemia/reperfusion response	● Systemic inflammatory response syndrome ● Impaired vasoregulation ● Increased coagulation ● Adrenal suppression ● Impaired tissue oxygen delivery and utilization ● Impaired resistance to infection	● Ongoing tissue hypoxia/ischemia ● Hypotension ● Cardiovascular collapse ● Pyrexia (fever) ● Hyperglycemia ● Multiorgan failure ● Infection	● Early hemodynamic optimization ● Intravenous fluid ● Vasopressors ● High-volume hemofiltration³⁷⁴ ● Temperature control ● Glucose control^{223, 224} ● Antibiotics for documented infection
Persistent precipitating pathology	● Cardiovascular disease (AMI/ACS, cardiomyopathy) ● Pulmonary disease (COPD, asthma) ● CNS disease (CVA) ● Thromboembolic disease (PE) ● Toxicological (overdose, poisoning) ● Infection (sepsis, pneumonia) ● Hypovolemia (hemorrhage, dehydration)	● Specific to cause but complicated by concomitant PCAS	● Disease-specific interventions guided by patient condition and concomitant PCAS

AMI indicates acute myocardial infarction; ACS, acute coronary syndrome; IABP, intra-aortic balloon pump; LVAD, left ventricular assist device; ECMO, extracorporeal membrane oxygenation; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; CNS, central nervous system; CVA, cerebrovascular accident; PE, pulmonary embolism; and PCAS, post-cardiac arrest syndrome.

excitotoxicity, disrupted calcium homeostasis, free radical formation, pathological protease cascades, and activation of cell-death signaling pathways.^{31–33} Many of these pathways are executed over a period of hours to days after ROSC. Histologically, selectively vulnerable neuron subpopulations in the hippocampus, cortex, cerebellum, corpus striatum, and thalamus degenerate over a period of hours to days.^{34–38} Both neuronal necrosis and apoptosis have been reported after cardiac arrest. The relative contribution of each cell-death pathway remains controversial, however, and is dependent in part on patient age and the neuronal subpopulation under examination.^{39–41} The relatively protracted duration of injury cascades and histological change suggests a broad therapeutic window for neuroprotective strategies after cardiac arrest.

Prolonged cardiac arrest can also be followed by fixed or dynamic failure of cerebral microcirculatory reperfusion despite adequate cerebral perfusion pressure (CPP).^{42,43} This impaired reflow can cause persistent ischemia and small infarctions in some brain regions. The cerebral microvascular occlusion that causes the no-reflow phenomenon has been attributed to intravascular thrombosis during cardiac arrest and has been shown to be responsive to thrombolytic therapy in preclinical studies.⁴⁴ The relative contribution of fixed no-reflow is controversial, however, and appears to be of limited significance in preclinical models when the duration of untreated cardiac arrest is <15 minutes.^{44,45} Serial measurements of regional cerebral blood flow (CBF) by stable xenon/computed tomography (CT) after 10.0 to 12.5 minutes

of untreated cardiac arrest in dogs demonstrated dynamic and migratory hypoperfusion rather than fixed no-reflow.^{43,46} In the recent Thrombolysis in Cardiac Arrest (TROICA) trial, tenecteplase given to patients with out-of-hospital cardiac arrest of presumed cardiac origin did not increase 30-day survival compared with placebo (B.J.B., personal communication, February 26, 2008).

Despite cerebral microcirculatory failure, macroscopic reperfusion is often hyperemic in the first few minutes after cardiac arrest because of elevated CPP and impaired cerebrovascular autoregulation.^{47,48} These high initial perfusion pressures can theoretically minimize impaired reflow.⁴⁹ Yet, hyperemic reperfusion can potentially exacerbate brain edema and reperfusion injury. In 1 human study, hypertension (mean arterial pressure [MAP] >100 mm Hg) in the first 5 minutes after ROSC was not associated with improved neurological outcome, but MAP during the first 2 hours after ROSC was positively correlated with neurological outcome.⁵⁰ Although resumption of oxygen and metabolic substrate delivery at the microcirculatory level is essential, a growing body of evidence suggests that too much oxygen during the initial stages of reperfusion can exacerbate neuronal injury through production of free radicals and mitochondrial injury (see section on oxygenation).^{51,52}

Beyond the initial reperfusion phase, several factors can potentially compromise cerebral oxygen delivery and possibly secondary injury in the hours to days after cardiac arrest. These include hypotension, hypoxemia, impaired cerebrovascular autoregulation, and brain edema; however, human data are limited to small case series. Autoregulation of CBF is impaired for some time after cardiac arrest. During the subacute period, cerebral perfusion varies with CPP instead of being linked to neuronal activity.^{47,48} In humans, in the first 24 to 48 hours after resuscitation from cardiac arrest, increased cerebral vascular resistance, decreased CBF, decreased cerebral metabolic rate of oxygen consumption (CMRO₂), and decreased glucose consumption are present.^{53–56} Although the results of animal studies are contradictory in terms of the coupling of CBF and CMRO₂ during this period,^{57,58} human data indicate that global CBF is adequate to meet oxidative metabolic demands.^{53,55} Improvement of global CBF during secondary delayed hypoperfusion using the calcium channel blocker nimodipine had no impact on neurological outcome in humans.⁵⁶ These results do not rule out the potential presence of regional microcirculatory reperfusion deficits that have been observed in animal studies despite adequate CPP.^{43,46} Overall, it is likely that the CPP necessary to maintain optimal cerebral perfusion will vary among individual post-cardiac arrest patients at various time points after ROSC.

Limited evidence is available that brain edema or elevated intracranial pressure (ICP) directly exacerbates post-cardiac arrest brain injury. Although transient brain edema is observed early after ROSC, most commonly after asphyxial cardiac arrest, it is rarely associated with clinically relevant increases in ICP.^{59–62} In contrast, delayed brain edema, occurring days to weeks after cardiac arrest, has been attributed to delayed hyperemia; this is more likely the consequence rather than the cause of severe ischemic neurodegen-

eration.^{60–62} No published prospective trials have examined the value of monitoring and managing ICP in post-cardiac arrest patients.

Other factors that can impact brain injury after cardiac arrest are pyrexia, hyperglycemia, and seizures. In a small case series, patients with temperatures >39°C in the first 72 hours after out-of-hospital cardiac arrest had a significantly increased risk of brain death.⁶³ When serial temperatures were monitored in 151 patients for 48 hours after out-of-hospital cardiac arrest, the risk of unfavorable outcome increased (odds ratio 2.3, 95% confidence interval [CI] 1.2 to 4.1) for every degree Celsius that the peak temperature exceeded 37°C.⁶⁴ A subsequent multicenter retrospective study of patients admitted after out-of-hospital cardiac arrest reported that a maximal recorded temperature >37.8°C was associated with increased in-hospital mortality (odds ratio 2.7, 95% CI 1.2 to 6.3).¹⁰ Recent data demonstrating neuroprotection with therapeutic hypothermia further support the role of body temperature in the evolution of post-cardiac arrest brain injury.

Hyperglycemia is common in post-cardiac arrest patients and is associated with poor neurological outcome after out-of-hospital cardiac arrest.^{10,65–70} Animal studies suggest that elevated postischemic blood glucose concentrations exacerbate ischemic brain injury,^{71,72} and this effect can be mitigated by intravenous insulin therapy.^{73,74} Seizures in the post-cardiac arrest period are associated with worse prognosis and are likely to be caused by, as well as exacerbate, post-cardiac arrest brain injury.⁷⁵

Clinical manifestations of post-cardiac arrest brain injury include coma, seizures, myoclonus, various degrees of neurocognitive dysfunction (ranging from memory deficits to persistent vegetative state), and brain death (Table 1).^{75–83} Of these conditions, coma and related disorders of arousal and awareness are a very common acute presentation of post-cardiac arrest brain injury. Coma precipitated by global brain ischemia is a state of unconsciousness that is unresponsive to both internal and external stimuli.^{84,85} This state represents extensive dysfunction of brain areas responsible for arousal (ascending reticular formation, pons, midbrain, diencephalon, and cortex) and awareness (bilateral cortical and subcortical structures).^{84,86–89} The lesser vulnerability or earlier recovery of the brain stem and diencephalon^{90,91} may lead to either a vegetative state, with arousal and preservation of sleep-wake cycles but with persistent lack of awareness of self and environment,⁹² or a minimally conscious state showing inconsistent but clearly discernible behavioral evidence of consciousness.⁹³ With heightened vulnerability of cortical areas, many survivors will regain consciousness but have significant neuropsychological impairment,⁹⁴ myoclonus, and seizures. Impairment in movement and coordination may arise from motor-related centers in the cortex, basal ganglia, and cerebellum.⁹⁵ These clinical conditions, which represent most of the poor functional outcome (CPC 3 and 4), continue to challenge healthcare providers and should be a major focus of research.

Post-Cardiac Arrest Myocardial Dysfunction

Post-cardiac arrest myocardial dysfunction also contributes to the low survival rate after in- and out-of-hospital cardiac arrest.^{30,96,97} A significant body of preclinical and clinical evidence, however, indicates that this phenomenon is both responsive to therapy and reversible.^{97–102} Immediately after ROSC, heart rate and blood pressure are extremely variable. It is important to recognize that normal or elevated heart rate and blood pressure immediately after ROSC can be caused by a transient increase in local and circulating catecholamine concentrations.^{103,104} When post-cardiac arrest myocardial dysfunction occurs, it can be detected within minutes of ROSC by appropriate monitoring. In swine studies, the ejection fraction decreases from 55% to 20%, and left ventricular end-diastolic pressure increases from 8 to 10 mm Hg to 20 to 22 mm Hg as early as 30 minutes after ROSC.^{101,102} During the period with significant dysfunction, coronary blood flow is not reduced, which indicates a true stunning phenomenon rather than permanent injury or infarction. In 1 series of 148 patients who underwent coronary angiography after cardiac arrest, 49% of subjects had myocardial dysfunction manifested by tachycardia and elevated left ventricular end-diastolic pressure, followed $\approx$ 6 hours later by hypotension (MAP <75 mm Hg) and low cardiac output (cardiac index <2.2 L $\cdot$ min⁻¹ $\cdot$ m⁻²).⁹⁷

This global dysfunction is transient, and full recovery can occur. In a swine model with no antecedent coronary or other left ventricular dysfunction features, the time to recovery appears to be between 24 and 48 hours.¹⁰² Several case series have described transient myocardial dysfunction after human cardiac arrest. Cardiac index values reached their nadir at 8 hours after resuscitation, improved substantially by 24 hours, and almost uniformly returned to normal by 72 hours in patients who survived out-of-hospital cardiac arrest.⁹⁷ More sustained depression of ejection fraction among in- and out-of-hospital post-cardiac arrest patients has been reported with continued recovery over weeks to months.⁹⁹ The responsiveness of post-cardiac arrest global myocardial dysfunction to inotropic drugs is well documented in animal studies.^{98,101} In swine, dobutamine infusions of 5 to 10 μ g $\cdot$ kg⁻¹ $\cdot$ min⁻¹ dramatically improve systolic (left ventricular ejection fraction) and diastolic (isovolumic relaxation of left ventricle) dysfunction after cardiac arrest.¹⁰¹

Systemic Ischemia/Reperfusion Response

Cardiac arrest represents the most severe shock state, during which delivery of oxygen and metabolic substrates is abruptly halted and metabolites are no longer removed. CPR only partially reverses this process, achieving cardiac output and systemic oxygen delivery (Do_2) that is much less than normal. During CPR, a compensatory increase in systemic oxygen extraction occurs, which leads to significantly decreased central (Scvo_2) or mixed venous oxygen saturation.¹⁰⁵ Inadequate tissue oxygen delivery can persist even after ROSC because of myocardial dysfunction, pressor-dependent hemodynamic instability, and microcirculatory failure. Oxygen debt (the difference between predicted oxygen consumption [normally 120 to 140 mL $\cdot$ kg⁻¹ $\cdot$ min⁻¹] and actual consump-

tion multiplied by time duration) quantifies the magnitude of exposure to insufficient oxygen delivery. Accumulated oxygen debt leads to endothelial activation and systemic inflammation¹⁰⁶ and is predictive of subsequent multiple organ failure and death.^{107,108}

The whole-body ischemia/reperfusion of cardiac arrest with associated oxygen debt causes generalized activation of immunologic and coagulation pathways, which increases the risk of multiple organ failure and infection.^{109–111} This condition has many features in common with sepsis.^{112,113} As early as 3 hours after cardiac arrest, blood concentrations of various cytokines, soluble receptors, and endotoxin increase, and the magnitude of these changes is associated with outcome.¹¹² Soluble intercellular adhesion molecule-1, soluble vascular cell adhesion molecule-1, and P- and E-selectins are increased during and after CPR, which suggests leukocyte activation or endothelial injury.^{114,115} Interestingly, hyporesponsiveness of circulating leukocytes, as assessed *ex vivo*, has been studied extensively in patients with sepsis and is termed “endotoxin tolerance.” Endotoxin tolerance after cardiac arrest may protect against an overwhelming proinflammatory process, but it may induce immunosuppression with an increased risk of nosocomial infection.^{112,116}

Activation of blood coagulation without adequate activation of endogenous fibrinolysis is an important pathophysiological mechanism that may contribute to microcirculatory reperfusion disorders.^{117,118} Intravascular fibrin formation and microthromboses are distributed throughout the entire microcirculation, which suggests a potential role for interventions that focus on hemostasis. Coagulation/anticoagulation and fibrinolysis/antifibrinolysis systems are activated in patients who undergo CPR,¹¹⁷ particularly those who recover spontaneous circulation.¹¹⁸ Anticoagulant factors such as antithrombin, protein S, and protein C are decreased and are associated with a very transient increase in endogenous activated protein C soon after the cardiac arrest-resuscitation event.¹¹⁸ Early endothelial stimulation and thrombin generation may be responsible for the tremendous increase in protein C activation, followed rapidly by a phase of endothelial dysfunction in which the endothelium may be unable to generate an adequate amount of activated protein C.

The stress of total-body ischemia/reperfusion affects adrenal function. Although an increased plasma cortisol level occurs in many patients after out-of-hospital cardiac arrest, relative adrenal insufficiency, defined as failure to respond to corticotrophin (ie, <9 μ g/mL increase in cortisol), is common.^{119,120} Furthermore, basal cortisol levels measured from 6 to 36 hours after the onset of cardiac arrest were lower in patients who subsequently died of early refractory shock (median 27 μ g/dL, interquartile range 15 to 47 μ g/dL) than in patients who died later of neurological causes (median 52 μ g/dL, interquartile range 28 to 72 μ g/dL).¹¹⁹

Clinical manifestations of systemic ischemic-reperfusion response include intravascular volume depletion, impaired vasoregulation, impaired oxygen delivery and utilization, and increased susceptibility to infection. In most cases, these pathologies are both responsive to therapy and reversible. Data from clinical research on sepsis suggest that outcomes

are optimized when interventions are both goal-directed and initiated as early as possible.

Persistent Precipitating Pathology

The pathophysiology of post-cardiac arrest syndrome is commonly complicated by persisting acute pathology that caused or contributed to the cardiac arrest itself. Diagnosis and management of persistent precipitating pathologies such as acute coronary syndrome (ACS), pulmonary diseases, hemorrhage, sepsis, and various toxidromes can complicate and be complicated by the simultaneous pathophysiology of the post-cardiac arrest syndrome.

A high probability exists of identifying an ACS in the patient who is resuscitated from cardiac arrest. In out-of-hospital cardiac arrest studies, acute myocardial infarction has been documented in $\approx 50\%$ of adult patients.^{13,121,122} An acute coronary occlusion was found in 40 (48%) of 84 consecutive patients who had no obvious noncardiac cause but had undergone coronary angiography after resuscitation from out-of-hospital cardiac arrest.¹²³ Nine of the patients with acute coronary occlusion did not have chest pain or ST-segment elevation. Elevations in troponin T measured during treatment of cardiac arrest suggest that an ACS precedes out-of-hospital cardiac arrest in 40% of patients.¹²⁴ Injury to the heart during initial resuscitation reduces the specificity of cardiac biomarkers for identifying ACS after ROSC. At 12 hours after ROSC from out-of-hospital cardiac arrest, troponin T has been reported to be 96% sensitive and 80% specific for diagnosis of acute myocardial infarction, whereas creatine kinase-MB is 96% sensitive and 73% specific.¹²⁵ In the NRCPR registry, only 11% of adult in-hospital arrests were attributed to myocardial infarction or acute ischemia.⁵ The proportion of in-hospital patients who achieve ROSC and are diagnosed with ACS has not been reported in this population.

Another thromboembolic disease to consider after cardiac arrest is pulmonary embolism. Pulmonary emboli have been reported in 2% to 10% of sudden deaths.^{5,126–129} No reliable data are available to estimate the likelihood of pulmonary embolism among patients who achieve ROSC after either in- or out-of-hospital cardiac arrest.

Hemorrhagic cardiac arrest has been studied extensively in the trauma setting. The precipitating causes (multiple trauma with and without head injury) and methods of resuscitation (blood volume replacement and surgery) differ sufficiently from other situations causing cardiac arrest that hemorrhagic cardiac arrest should be considered a separate clinical syndrome.

Primary pulmonary disease such as chronic obstructive pulmonary disease, asthma, or pneumonia can lead to respiratory failure and cardiac arrest. When cardiac arrest is caused by respiratory failure, pulmonary physiology may be worse after restoration of circulation. Redistribution of blood into pulmonary vasculature can lead to frank pulmonary edema or at least increased alveolar-arterial oxygen gradients after cardiac arrest.¹³⁰ Preclinical studies suggest that brain injury after asphyxiation-induced cardiac arrest is more severe than after sudden circulatory arrest.¹³¹ For example,

acute brain edema is more common after cardiac arrest caused by asphyxia.⁶⁰ It is possible that perfusion with hypoxemic blood during asphyxia preceding complete circulatory collapse is harmful.

Sepsis is a cause of cardiac arrest, acute respiratory distress syndrome, and multiple organ failure. Thus, a predisposition for exacerbation of post-cardiac arrest syndrome exists when cardiac arrest occurs in the setting of sepsis. Multiple organ failure is a more common cause of death in the ICU after initial resuscitation from in-hospital cardiac arrest than after out-of-hospital cardiac arrest. This may reflect the greater contribution of infections to cardiac arrest in the hospital.³⁰

Other precipitating causes of cardiac arrest may require specific treatment during the post-cardiac arrest period. For example, drug overdose and intoxication may be treated with specific antidotes, and environmental causes such as hypothermia may require active temperature control. Specific treatment of these underlying disturbances must then be coordinated with specific support for post-cardiac arrest neurological and cardiovascular dysfunction.

V. Therapeutic Strategies

Care of the post-cardiac arrest patient is time-sensitive, occurs both in and out of the hospital, and is provided sequentially by multiple diverse teams of healthcare providers. Given the complex nature of post-cardiac arrest care, it is optimal to have a multidisciplinary team develop and execute a comprehensive clinical pathway tailored to available resources. Treatment plans for post-cardiac arrest care must accommodate a spectrum of patients, ranging from the awake, hemodynamically stable survivor to the unstable comatose patient with persistent precipitating pathology. In all cases, treatment must focus on reversing the pathophysiological manifestations of the post-cardiac arrest syndrome with proper prioritization and timely execution. Such a plan enables physicians, nurses, and other healthcare professionals to optimize post-cardiac arrest care and prevents premature withdrawal of care before long-term prognosis can be established. This approach improved outcomes at individual institutions compared with historical controls.^{12,13,132}

General Measures

The general management of post-cardiac arrest patients should follow the standards of care for most critically ill patients in the ICU setting. This statement focuses on the components of care that specifically impact the post-cardiac arrest syndrome. The time-sensitive nature of therapeutic strategies will be highlighted, as well as the differential impact of therapeutic strategies on individual components of the syndrome.

Monitoring

Post-cardiac arrest patients generally require intensive care monitoring. This can be divided into 3 categories (Table 2): general intensive care monitoring, more advanced hemodynamic monitoring, and cerebral monitoring. Gen-

Table 2. Post-Cardiac Arrest Syndrome: Monitoring Options

1. General intensive care monitoring
Arterial catheter
Oxygen saturation by pulse oximetry
Continuous ECG
CVP
ScvO ₂
Temperature (bladder, esophagus)
Urine output
Arterial blood gases
Serum lactate
Blood glucose, electrolytes, CBC, and general blood sampling
Chest radiograph
2. More advanced hemodynamic monitoring
Echocardiography
Cardiac output monitoring (either noninvasive or PA catheter)
3. Cerebral monitoring
EEG (on indication/continuously): early seizure detection and treatment
CT/MRI

CVP indicates central venous pressure; ScvO₂, central venous oxygen saturation; CBC, complete blood count; PA, pulmonary artery; EEG, electroencephalogram; and CT/MRI, computed tomography/magnetic resonance imaging.

eral intensive care monitoring (Table 2) is the minimum requirement; additional monitoring should be added depending on the status of the patient and local resources and experience. The impact of specific monitoring techniques on post-cardiac arrest outcome, however, has not been validated prospectively.

Early Hemodynamic Optimization

Early hemodynamic optimization or early goal-directed therapy is an algorithmic approach to restoring and maintaining the balance between systemic oxygen delivery and demands. The key to the success of this approach is initiation of monitoring and therapy as early as possible and achievement of goals within hours of presentation. This approach focuses on optimization of preload, arterial oxygen content, afterload, contractility, and systemic oxygen utilization. Early goal-directed therapy has been studied in randomized prospective clinical trials of postoperative patients and patients with severe sepsis.^{133–135} The goals in these studies have included a central venous pressure of 8 to 12 mm Hg, MAP of 65 to 90 mm Hg, ScvO₂ >70%, hematocrit >30% or hemoglobin >8 g/dL, lactate ≤2 mmol/L, urine output ≥0.5 mL · kg⁻¹ · h⁻¹, and oxygen delivery index >600 mL · min⁻¹ · m⁻². The primary therapeutic tools are intravenous fluids, inotropes, vasopressors, and blood transfusion. The benefits of early goal-directed therapy include modulation of inflammation, reduction of organ dysfunction, and reduction of healthcare resource consumption.^{133–135} In severe sepsis, early goal-directed therapy has also been shown to reduce mortality.¹³³

The systemic ischemia/reperfusion response and myocardial dysfunction of post-cardiac arrest syndrome have many

characteristics in common with sepsis.¹¹² Therefore, it has been hypothesized that early hemodynamic optimization might improve the outcome of post-cardiac arrest patients. The benefit of this approach has not been studied in randomized prospective clinical trials, however. Moreover, the optimal goals and the strategies to achieve those goals could be different in post-cardiac arrest syndrome, given the concomitant presence of post-cardiac arrest brain injury, myocardial dysfunction, and persistent precipitating pathologies.

The optimal MAP for post-cardiac arrest patients has not been defined by prospective clinical trials. The simultaneous need to perfuse the postischemic brain adequately without putting unnecessary strain on the postischemic heart is unique to the post-cardiac arrest syndrome. The loss of cerebrovascular pressure autoregulation makes cerebral perfusion dependent on CPP (CPP=MAP–ICP). Because sustained elevation of ICP during the early post-cardiac arrest phase is uncommon, cerebral perfusion is predominantly dependent on MAP. If fixed or dynamic cerebral microvascular dysfunction is present, an elevated MAP could theoretically increase cerebral oxygen delivery. In 1 human study, hypertension (MAP >100 mm Hg) during the first 5 minutes after ROSC was not associated with improved neurological outcome⁵⁰; however, MAP during the first 2 hours after ROSC was positively correlated with neurological outcome. Good outcomes have been achieved in published studies in which the MAP target was as low as 65 to 75 mm Hg¹³ or as high as 90 to 100 mm Hg^{9,12} for patients admitted after out-of-hospital cardiac arrest. The optimal MAP in the post-cardiac arrest period might be dependent on the duration of cardiac arrest, with higher pressures needed to overcome the potential no-reflow phenomenon observed with >15 minutes of untreated cardiac arrest.^{42,43,136} At the opposite end of the spectrum, a patient with an evolving acute myocardial infarction or severe myocardial dysfunction might benefit from the lowest target MAP that will ensure adequate cerebral oxygen delivery.

The optimal central venous pressure goal for post-cardiac arrest patients has not been defined by prospective clinical trials, but a range of 8 to 12 mm Hg has been used in most published studies. An important consideration is the potential for persistent precipitating pathology that could cause elevated central venous pressure independent of volume status, such as cardiac tamponade, right-sided acute myocardial infarction, pulmonary embolism, and tension pneumothorax or any disease that impairs myocardial compliance. A risk also exists of precipitating pulmonary edema in the presence of post-cardiac arrest myocardial dysfunction. The post-cardiac arrest ischemia/reperfusion response causes intravascular volume depletion relatively soon after the heart is restarted, and volume expansion is usually required. No evidence is available to indicate an advantage for any specific type of fluid (crystalloid or colloid) in the post-cardiac arrest phase. Some animal data are available indicating that hypertonic saline may improve myocardial and cerebral blood flow when given during CPR,^{137,138} but no clinical data indicate an advantage for hypertonic saline in the post-cardiac arrest phase.

The balance between systemic oxygen delivery and consumption can be monitored indirectly with mixed venous oxygen saturation (SvO_2) or $ScvO_2$. The optimal $ScvO_2$ goal for post-cardiac arrest patients has not been defined by prospective clinical trials, and the value of continuous $ScvO_2$ monitoring remains to be demonstrated. One important caveat is that a subset of post-cardiac arrest patients have elevated central or mixed venous oxygen saturations despite inadequate tissue oxygen delivery, a phenomenon that is more common in patients given high doses of epinephrine during CPR.¹³⁹ This phenomenon, termed “venous hyperoxia,” can be attributed to impaired tissue oxygen utilization caused by microcirculatory failure or mitochondrial failure.

Additional surrogates for oxygen delivery include urine output and lactate clearance. Two of the randomized prospective trials of early goal-directed therapy described above used a urine output target of $\geq 0.5 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$.^{133,135} A higher urine output goal of $>1 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ is reasonable in postarrest patients treated with therapeutic hypothermia, given the higher urine production during hypothermia¹³; however, urine output could be misleading in the presence of acute or chronic renal insufficiency. Lactate concentrations are elevated early after ROSC because of the total-body ischemia of cardiac arrest. This limits the usefulness of a single measurement during early hemodynamic optimization. Lactate clearance has been associated with outcome in patients with ROSC after out-of-hospital cardiac arrest^{140,141}; however, lactate clearance can be impaired by convulsive seizures, excessive motor activity, hepatic insufficiency, and hypothermia.

The optimal goal for hemoglobin concentration in the post-cardiac arrest phase has not been defined. The original study of early goal-directed therapy in sepsis used a transfusion threshold hematocrit of 30%, but relatively few patients received a transfusion, and the use of this transfusion threshold, even for septic shock, is controversial.¹³³ Subgroup analysis of patients with a closed head injury enrolled in the Transfusion Requirements in Critical Care trial showed no difference in mortality rates when hemoglobin concentration was maintained at 10 to 12 g/dL compared with 7 to 9 g/dL.¹⁴² A post-cardiac arrest care protocol published by a group from Norway included a hemoglobin target of 9 to 10 g/dL.¹³

In summary, the value of hemodynamic optimization or early goal-directed therapy in post-cardiac arrest care has yet to be demonstrated in randomized prospective clinical trials, and little evidence is available about the optimal goals in post-cardiac arrest syndrome. On the basis of the limited available evidence, reasonable goals for post-cardiac arrest syndrome include an MAP of 65 to 100 mm Hg (taking into consideration the patient's normal blood pressure, cause of arrest, and severity of any myocardial dysfunction), central venous pressure of 8 to 12 mm Hg, $ScvO_2 > 70\%$, urine output $>1 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$, and a normal or decreasing serum or blood lactate level. Goals for hemoglobin concentration during post-cardiac arrest care remain to be defined.

Oxygenation

Existing guidelines emphasize the use of a fraction of inspired oxygen (FiO_2) of 1.0 during CPR, and clinicians will frequently maintain ventilation with 100% oxygen for variable periods after ROSC. Although it is important to ensure that patients are not hypoxemic, a growing body of preclinical evidence suggests that hyperoxia during the early stages of reperfusion harms postschemic neurons by causing excessive oxidative stress.^{51,52,143,144} Most relevant to post-cardiac arrest care, ventilation with 100% oxygen for the first hour after ROSC resulted in worse neurological outcome than immediate adjustment of the FiO_2 to produce an arterial oxygen saturation of 94% to 96%.¹⁴⁵

On the basis of preclinical evidence alone, unnecessary arterial hyperoxia should be avoided, especially during the initial post-cardiac arrest period. This can be achieved by adjusting the FiO_2 to produce an arterial oxygen saturation of 94% to 96%. However, controlled reoxygenation has yet to be studied in randomized prospective clinical trials.

Ventilation

Although cerebral autoregulation is either absent or dysfunctional in most patients in the acute phase after cardiac arrest,⁴⁷ cerebrovascular reactivity to changes in arterial carbon dioxide tension appears to be preserved.^{53,55,146,147} Cerebrovascular resistance may be elevated for at least 24 hours in comatose survivors of cardiac arrest.⁵⁵ No data exist to support the targeting of a specific $Paco_2$ after resuscitation from cardiac arrest; however, extrapolation of data from studies of other cohorts suggests ventilation to normocarbina is appropriate. Studies in brain-injured patients have shown that the cerebral vasoconstriction caused by hyperventilation may produce potentially harmful cerebral ischemia.^{148–150} Hyperventilation also increases intrathoracic pressure, which will decrease cardiac output both during and after CPR.^{151,152} Hypoventilation may also be harmful, because hypoxia and hypercarbia could increase ICP or compound metabolic acidosis, which is common shortly after ROSC.

High tidal volumes cause barotrauma, volutrauma,¹⁵³ and biotrauma¹⁵⁴ in patients with acute lung injury. The Surviving Sepsis Campaign recommends the use of a tidal volume of 6 mL/kg (predicted) body weight and a plateau pressure of ≤ 30 cm H_2O during mechanical ventilation of patients with sepsis-induced acute lung injury or acute respiratory distress syndrome.¹⁵⁵ However, no data are available to support the use of a specific tidal volume during post-cardiac arrest care, and the use of this protective lung strategy will often result in hypercapnia, which may be harmful in the post-cardiac arrest patient. In these patients, it may be necessary to use tidal volumes $>6 \text{ mL/kg}$ to prevent hypercapnia. When therapeutic hypothermia is being induced, additional blood gases may be helpful to adjust tidal volumes, because cooling will decrease metabolism and the tidal volumes required. Blood gas values can either be corrected for temperature or left uncorrected. No evidence exists to suggest that one strategy is significantly better than the other.

In summary, the preponderance of evidence indicates that hyperventilation should be avoided in the post-cardiac arrest

period. Ventilation should be adjusted to achieve normocarbida and should be monitored by regular measurement of arterial blood gas values.

Circulatory Support

Hemodynamic instability is common after cardiac arrest and manifests as dysrhythmias, hypotension, and low cardiac index.⁹⁷ Underlying mechanisms include intravascular volume depletion, impaired vasoregulation, and myocardial dysfunction.

Dysrhythmias can be treated by maintenance of normal electrolyte concentrations and use of standard drug and electrical therapies. No evidence exists to support the prophylactic use of antiarrhythmic drugs after cardiac arrest. Dysrhythmias are commonly caused by focal cardiac ischemia, and early reperfusion treatment is probably the best antiarrhythmic therapy. Ultimately, survivors of cardiac arrest attributed to a primary dysrhythmia should be evaluated for placement of a pacemaker or an implantable cardioverter-defibrillator.

The first-line intervention for hypotension is to optimize right-heart filling pressures by use of intravenous fluids. In 1 study, 3.5 to 6.5 L of intravenous crystalloid was required in the first 24 hours after ROSC after out-of-hospital cardiac arrest to maintain right atrial pressures in the range of 8 to 13 mm Hg.⁹⁷ In a separate study, out-of-hospital post-cardiac arrest patients had a positive fluid balance of 3.5 ± 1.6 L in the first 24 hours, with a central venous pressure goal of 8 to 12 mm Hg.¹³

Inotropes and vasopressors should be considered if hemodynamic goals are not achieved despite optimized preload. Myocardial dysfunction after ROSC is well described in both animal^{101,102,156,157} and human^{97,99,112} studies. Post-cardiac arrest global myocardial dysfunction is generally reversible and responsive to inotropes, but the severity and duration of the myocardial dysfunction may impact survival.⁹⁷ Early echocardiography will enable the extent of myocardial dysfunction to be quantified and may guide therapy. Impaired vasoregulation is also common in post-cardiac arrest patients; this may require treatment with vasopressors and is also reversible. Persistence of reversible vasopressor dependency has been reported for up to 72 hours after out-of-hospital cardiac arrest despite preload optimization and reversal of global myocardial dysfunction.⁹⁷ No individual drug or combination of drugs has been demonstrated to be superior in the treatment of post-cardiac arrest cardiovascular dysfunction. Despite improving hemodynamic values, the effect on survival of inotropes and vasopressors in the post-cardiac arrest phase has not been studied in humans. Furthermore, inotropes have the potential to exacerbate or induce focal ischemia in the setting of ACS and coronary artery disease (CAD). The choice of inotrope or vasopressor can be guided by blood pressure, heart rate, echocardiographic estimates of myocardial dysfunction, and surrogate measures of tissue oxygen delivery such as ScvO₂, lactate clearance, and urine output. If a pulmonary artery catheter or some form of noninvasive cardiac output monitor is being used, therapy can be further guided by cardiac index and systemic vascular

resistance. No evidence exists that the use of a pulmonary artery catheter or noninvasive cardiac output monitoring improves outcome after cardiac arrest.

If volume expansion and treatment with vasoactive and inotropic drugs do not restore adequate organ perfusion, mechanical circulatory assistance should be considered.^{158,159} This treatment can support circulation in the period of transient severe myocardial dysfunction that often occurs for 24 to 48 hours after ROSC.⁹⁷ The intra-aortic balloon pump is the most readily available device to augment myocardial perfusion; it is generally easy to insert with or without radiological imaging, and its use after cardiac arrest has been documented recently in some studies.^{13,160} If additional cardiac support is needed, more invasive treatments such as percutaneous cardiopulmonary bypass, extracorporeal membrane oxygenation (ECMO), or transthoracic ventricular assist devices can be considered.^{161,162} In a recent systematic review of published case series in which percutaneous cardiopulmonary bypass was initiated during cardiac arrest and then gradually weaned after ROSC (n=675), an overall in-hospital mortality rate of 55% was reported.¹⁶² The clinical value of initiating these interventions after ROSC for cardiovascular support has not been determined.

Management of ACS

CAD is present in the majority of out-of-hospital cardiac arrest patients,^{163–165} and acute myocardial infarction is the most common cause of sudden cardiac death.¹⁶⁵ One autopsy study reported coronary artery thrombi in 74 of 100 subjects who died of ischemic heart disease within 6 hours of symptom onset and plaque fissuring in 21 of 26 subjects in the absence of thrombus.¹⁶⁶ A more recent review reported acute changes in coronary plaque morphology in 40% to 86% of cardiac arrest survivors and in 15% to 64% of autopsy studies.¹⁶⁷

The feasibility and success of early coronary angiography and subsequent percutaneous coronary intervention (PCI) after out-of-hospital cardiac arrest are well described in a number of relatively small case series and studies with historical controls.^{13,14,123,160,168–172} A subset of these studies focuses on early primary PCI in post-cardiac arrest patients with ST-elevation myocardial infarction.^{14,168–171} Although inclusion criteria and the outcomes reported were variable, average intervals from symptom onset or CPR to balloon inflation ranged from 2 to 5 hours, angiographic success rates ranged from 78% to 95%, and overall in-hospital mortality ranged from 25% to 56%. In several of these studies, PCI was combined with therapeutic hypothermia. One retrospective study reported 25% in-hospital mortality among 40 consecutive comatose post-cardiac arrest patients with ST-elevation myocardial infarction who received early coronary angiography/PCI and mild therapeutic hypothermia compared with a 66% in-hospital mortality rate for matched historical control subjects who underwent PCI without therapeutic hypothermia.¹⁴ In this study, 21 (78%) of 27 hypothermia-treated 6-month survivors had a good neurological outcome (CPC of 1 or 2) compared with only 6 (50%) of 12 non-hypothermia-treated 6-month survivors.

Studies with broader inclusion criteria (not limited to ST-elevation myocardial infarction) have also shown promising results. In 1 such study, 77% of all survivors of out-of-hospital cardiac arrest with presumed cardiac origin underwent immediate coronary angiography, which revealed CAD in 97%; of these, >80% had total occlusion of a major coronary artery.¹³ Nearly half of these patients underwent reperfusion interventions, with the majority by PCI and a minority by coronary artery bypass graft. Among patients admitted after ROSC, the overall in-hospital mortality rate decreased from 72% before the introduction of a comprehensive post-cardiac arrest care plan (which included this intensive coronary reperfusion strategy and therapeutic hypothermia) to 44% ($P<0.001$), and >90% of survivors were neurologically normal.¹³

Chest pain and ST elevation may be poor predictors of acute coronary occlusion in post-cardiac arrest patients.¹²³ Given that acute coronary occlusion is the most common cause of out-of-hospital cardiac arrest, prospective studies are needed to determine whether immediate coronary angiography should be performed in all patients after ROSC. It is feasible to initiate cooling before coronary angiography, and patients can be transported to the angiography laboratory while cooling continues.^{13,14,160}

If no facilities are available for immediate PCI, in-hospital thrombolysis is recommended for patients with ST elevation who have not received prehospital thrombolysis.^{173,174} Although the efficacy and risk of thrombolytic therapy have been well characterized in post-cardiac arrest patients,^{174–176} the potential interaction of mild therapeutic hypothermia and thrombolytic therapy has not been studied formally. Theoretical considerations include a possible impact on the efficacy of thrombolysis and the risk of hemorrhage. Coronary artery bypass graft is indicated in the post-cardiac arrest phase for patients with left main coronary artery stenosis or 3-vessel CAD. In addition to acute reperfusion, management of ACS and CAD should follow standard guidelines.

In summary, patients resuscitated from cardiac arrest who have electrocardiographic criteria for ST-elevation myocardial infarction should undergo immediate coronary angiography, with subsequent PCI if indicated. Furthermore, given the high incidence of ACS in patients with out-of-hospital cardiac arrest and limitations of electrocardiography-based diagnosis, it is appropriate to consider immediate coronary angiography in all post-cardiac arrest patients in whom ACS is suspected. If PCI is not available, thrombolytic therapy is an appropriate alternative for post-cardiac arrest management of ST-elevation myocardial infarction. Standard guidelines for management of ACS and CAD should be followed.

Other Persistent Precipitating Pathologies

Other causes of out-of-hospital cardiac arrest include pulmonary embolism, sepsis, hypoxemia, hypovolemia, hypokalemia, hyperkalemia, metabolic disorders, accidental hypothermia, tension pneumothorax, cardiac tamponade, toxins, intoxication, and cerebrovascular catastrophes. The incidence of these causes is potentially higher for in-hospital cardiac

arrest.⁵ These potential causes of cardiac arrest that persist after ROSC should be diagnosed promptly and treated.

Therapeutic Hypothermia

Therapeutic hypothermia should be part of a standardized treatment strategy for comatose survivors of cardiac arrest.^{13,177,178} Two randomized clinical trials and a meta-analysis showed improved outcome in adults who remained comatose after initial resuscitation from out-of-hospital ventricular fibrillation (VF) cardiac arrest and who were cooled within minutes to hours after ROSC.^{8,9,179} Patients in these studies were cooled to 33°C or the range of 32°C to 34°C for 12 to 24 hours. The Hypothermia After Cardiac Arrest (HACA) study included a small subset of patients with in-hospital cardiac arrest.⁸ Four studies with historical control groups reported benefit after therapeutic hypothermia in comatose survivors of out-of-hospital non-VF arrest¹⁸⁰ and all rhythm arrests.^{12,13,132} Other observational studies provide evidence of a possible benefit after cardiac arrest from other initial rhythms and in other settings.^{181,182} Mild hypothermia is the only therapy applied in the post-cardiac arrest setting that has been shown to increase survival rates. The patients who may benefit from this treatment have not been fully elucidated, and the ideal induction technique (alone or in combination), target temperature, duration, and rewarming rate have yet to be established.

Animal studies demonstrate a benefit of very early cooling either during CPR or within 15 minutes of ROSC when cooling is maintained for only a short duration (1 to 2 hours).^{183,184} When prolonged cooling is used (>24 hours), however, less is known about the therapeutic window. Equivalent neuroprotection was produced in a rat model of cardiac arrest when a 24-hour period of cooling was either initiated at the time of ROSC or delayed by 1 hour.¹⁸⁵ In a gerbil forebrain ischemia model, sustained neuroprotection was achieved when hypothermia was initiated at 1, 6, or 12 hours after reperfusion and maintained for 48 hours¹⁸⁶; however, neuroprotection did decrease when the start of therapy was delayed. The median time to achieve target temperature in the HACA trial was 8 hours (interquartile range 6 to 26 hours),⁸ whereas in a study by Bernard et al,⁹ average core temperature was reported to be 33.5°C within 2 hours of ROSC. Clearly, additional clinical studies are needed to optimize this therapeutic strategy.

The practical approach of therapeutic hypothermia can be divided into 3 phases: induction, maintenance, and rewarming. Induction can be instituted easily and inexpensively with intravenous ice-cold fluids (saline 0.9% or Ringer's lactate, 30 mL/kg)^{187–191} or traditional ice packs placed on the groin and armpits and around the neck and head. In most cases, it is easy to cool patients initially after ROSC, because their temperature normally decreases within the first hour.^{10,64} Initial cooling is facilitated by concomitant neuromuscular blockade with sedation to prevent shivering. Patients can be transferred to the angiography laboratory with ongoing cooling by use of these easily applied methods.^{13,14} Surface or internal cooling devices (as described below) can also be used

either alone or in combination with the above measures to facilitate induction.^{182,192}

In the maintenance phase, effective temperature monitoring is needed to avoid significant temperature fluctuations. This is best achieved with external or internal cooling devices that include continuous temperature feedback to achieve a target temperature. External devices include cooling blankets or pads with water-filled circulating systems or more advanced systems in which cold air is circulated through a tent. Intravascular cooling catheters are internal cooling devices that are usually inserted into a femoral or subclavian vein. Less sophisticated methods, such as cold, wet blankets placed on the torso and around the extremities or ice packs combined with ice-cold fluids, can also be effective, but these methods may be more time consuming for nursing staff, result in greater temperature fluctuations, and do not enable controlled rewarming.¹⁹³ Ice-cold fluids alone cannot be used to maintain hypothermia.¹⁹⁴

The rewarming phase can be regulated with the external or internal devices used for cooling or by other heating systems. The optimal rate of rewarming is not known, but current consensus is to rewarm at approximately 0.25°C to 0.5°C per hour.¹⁸¹ Particular care should be taken during the cooling and rewarming phases, because metabolic rate, plasma electrolyte concentrations, and hemodynamic conditions may change rapidly.

Therapeutic hypothermia is associated with several complications.¹⁹⁵ Shivering is common, particularly during the induction phase.¹⁹⁶ Mild hypothermia increases systemic vascular resistance, which reduces cardiac output. A variety of arrhythmias may be induced by hypothermia, but bradycardia is the most common.¹⁸² Hypothermia induces a diuresis, and coexisting hypovolemia will compound hemodynamic instability. Diuresis may produce electrolyte abnormalities, including hypophosphatemia, hypokalemia, hypomagnesemia, and hypocalcemia, and these, in turn, may cause dysrhythmias.^{195,197} The plasma concentrations of these electrolytes should be measured frequently, and electrolytes should be replaced to maintain normal values. Hypothermia decreases insulin sensitivity and insulin secretion, which results in hyperglycemia.⁹ This should be treated with insulin (see "Glucose Control"). Effects on platelet and clotting function account for impaired coagulation and increased bleeding. Hypothermia can impair the immune system and increase infection rates.¹⁹⁸ In the HACA study, pneumonia was more common in the cooled group, but this difference did not reach statistical significance.⁸ The serum amylase may increase during hypothermia, but its significance is unclear. The clearance of sedative drugs and neuromuscular blockers is reduced by up to 30% at a temperature of 34°C.¹⁹⁹

Magnesium sulfate, a naturally occurring *N*-methyl-D-aspartate receptor antagonist, reduces shivering thresholds and can be given to reduce shivering during cooling.²⁰⁰ Magnesium is also a vasodilator and therefore increases cooling rates.²⁰¹ It has antiarrhythmic properties, and some animal data indicate that magnesium provides added neuroprotection in combination with hypothermia.²⁰² Magnesium sulfate (5 g) can be infused over 5 hours, which covers the period of hypothermia induction. The shivering threshold can

also be reduced by warming the skin; the shivering threshold is reduced by 1°C for every 4°C increase in skin temperature.²⁰³ Application of a forced-air warming blanket reduces shivering during intravascular cooling.²⁰⁴

If therapeutic hypothermia is not feasible or contraindicated, then, at a minimum, pyrexia must be prevented. Pyrexia is common in the first 48 hours after cardiac arrest.^{63,205,206} The risk of a poor neurological outcome increases for each degree of body temperature above 37°C.⁶⁴

In summary, preclinical and clinical evidence strongly supports mild therapeutic hypothermia as an effective therapy for the post-cardiac arrest syndrome. Unconscious adult patients with spontaneous circulation after out-of-hospital VF cardiac arrest should be cooled to 32°C to 34°C for at least 12 to 24 hours.¹⁷⁷ Most experts currently recommend cooling for at least 24 hours. Although data support cooling to 32°C to 34°C, the optimal temperature has not been determined. Induced hypothermia might also benefit unconscious adult patients with spontaneous circulation after out-of-hospital cardiac arrest from a nonshockable rhythm or in-hospital cardiac arrest.¹⁷⁷ Although the optimal timing of initiation has not been defined clinically, current consensus is to initiate cooling as soon as possible. The therapeutic window, or time after ROSC at which therapeutic hypothermia is no longer beneficial, is also not defined. Rapid intravenous infusion of ice-cold 0.9% saline or Ringer's lactate (30 mL/kg) is a simple, effective method for initiating cooling. Shivering should be treated by ensuring adequate sedation or neuromuscular blockade with sedation. Bolus doses of neuromuscular blocking drugs are usually adequate, but infusions are occasionally necessary. Slow rewarming is recommended (0.25°C to 0.5°C per hour), although the optimum rate for rewarming has not been defined clinically. If therapeutic hypothermia is not undertaken, pyrexia during the first 72 hours after cardiac arrest should be treated aggressively with antipyretics or active cooling.

Sedation and Neuromuscular Blockade

If patients do not show adequate signs of awakening within the first 5 to 10 minutes after ROSC, tracheal intubation (if not already achieved), mechanical ventilation, and sedation will be required. Adequate sedation will reduce oxygen consumption, which is further reduced with therapeutic hypothermia. Use of published sedation scales for monitoring these patients (eg, the Richmond or Ramsay Scales) may be helpful.^{207,208} Both opioids (analgesia) and hypnotics (eg, propofol or benzodiazepines) should be used. During therapeutic hypothermia, optimal sedation can prevent shivering and achieve target temperature earlier. If shivering occurs despite deep sedation, neuromuscular-blocking drugs (as an intravenous bolus or infusion) should be used with close monitoring of sedation and neurological signs, such as seizures. Because of the relatively high incidence of seizures after cardiac arrest, continuous electroencephalographic (EEG) monitoring is advised for patients during sustained neuromuscular blockade.²⁰⁹ The duration of action of neuromuscular blockers is prolonged during hypothermia.¹⁹⁹

Although it has been common practice to sedate and ventilate patients for at least 24 hours after ROSC, no secure data are available to support routines of ventilation, sedation, or neuromuscular blockade after cardiac arrest. The duration of sedation and ventilation may be influenced by the use of therapeutic hypothermia.

In summary, critically ill post-cardiac arrest patients will require sedation for mechanical ventilation and therapeutic hypothermia. Use of sedation scales for monitoring may be helpful. Adequate sedation is particularly important for prevention of shivering during induction of therapeutic hypothermia, maintenance, and rewarming. Neuromuscular blockade may facilitate induction of therapeutic hypothermia, but if continuous infusions of neuromuscular-blocking drugs become necessary, continuous EEG monitoring should be considered.

Seizure Control and Prevention

Seizures, myoclonus, or both occur in 5% to 15% of adult patients who achieve ROSC and 10% to 40% of those who remain comatose.^{75,76,210,211} Seizures increase cerebral metabolism by up to 3-fold.²¹² No studies directly address the use of prophylactic anticonvulsant drugs after cardiac arrest in adults. Anticonvulsants such as thiopental, and especially phenytoin, are neuroprotective in animal models,^{213–215} but a clinical trial of thiopental after cardiac arrest showed no benefit.²¹⁶ Myoclonus can be particularly difficult to treat; phenytoin is often ineffective. Clonazepam is the most effective antimyoclonic drug, but sodium valproate and levetiracetam may also be effective.⁸³ Effective treatment of myoclonus with propofol has been described.²¹⁷ With therapeutic hypothermia, good neurological outcomes have been reported in patients initially displaying severe postarrest status epilepticus.^{218,219}

In summary, prolonged seizures may cause cerebral injury and should be treated promptly and effectively with benzodiazepines, phenytoin, sodium valproate, propofol, or a barbiturate. Each of these drugs can cause hypotension, and this must be treated appropriately. Clonazepam is the drug of choice for the treatment of myoclonus. Maintenance therapy should be started after the first event once potential precipitating causes (eg, intracranial hemorrhage, electrolyte imbalance) are excluded. Prospective studies are needed to determine the benefit of continuous EEG monitoring.

Glucose Control

Tight control of blood glucose (4.4 to 6.1 mmol/L or 80 to 110 mg/dL) with insulin reduced hospital mortality rates in critically ill adults in a surgical ICU²²⁰ and appeared to protect the central and peripheral nervous system.²²¹ When the same group repeated this study in a medical ICU, the overall mortality rate was similar in the intensive insulin therapy and control groups.²²² Among the patients with an ICU stay ≥ 3 days, intensive insulin therapy reduced the mortality rate from 52.5% (control group) to 43% ($P=0.009$). Of the 1200 patients in the medical ICU study, 61 had neurological disease; the mortality rate among these patients

was the same in the control and treatment groups (29% versus 30%).²²² Two studies indicate that the median length of ICU stay for ICU survivors after admission after cardiac arrest is ≈ 3.4 days.^{6,13}

Hyperglycemia is common after cardiac arrest. Blood glucose concentrations must be monitored frequently in these patients and hyperglycemia treated with an insulin infusion. Recent studies indicate that post-cardiac arrest patients may be treated optimally with a target range for blood glucose concentration of up to 8 mmol/L (144 mg/dL).^{13,223,224} In a recent study, 90 unconscious survivors of out-of-hospital VF cardiac arrest were cooled and randomized into 2 treatment groups: a strict glucose control group with a blood glucose target of 4 to 6 mmol/L (72 to 108 mg/dL) and a moderate glucose control group with a blood glucose target of 6 to 8 mmol/L (108 to 144 mg/dL).²²³ Episodes of moderate hypoglycemia (<3.0 mmol/L or 54 mg/dL) occurred in 18% of the strict glucose control group and 2% of the moderate glucose control group ($P=0.008$); however, no episodes of severe hypoglycemia (<2.2 mmol/L or 40 mg/dL) occurred. No difference in mortality was found. A target glucose range with an upper value of 8.0 mmol/L (144 mg/dL) has been suggested by others.^{13,224,225} The lower value of 6.1 mmol/L (110 mg/dL) may not reduce mortality any further but instead may expose patients to the potentially harmful effects of hypoglycemia.²²³ The incidence of hypoglycemia in another recent study of intensive insulin therapy exceeded 18%,²²⁶ and some have cautioned against its routine use in the critically ill.^{227,228} Regardless of the chosen glucose target range, blood glucose must be measured frequently,^{13,223} especially when insulin is started and during cooling and rewarming periods.

Neuroprotective Pharmacology

Over the past 3 decades, investigators have used animal models of global cerebral ischemia to study numerous neuroprotective modalities, including anesthetics, anticonvulsants, calcium and sodium channel antagonists, *N*-methyl-D-aspartate-receptor antagonists, immunosuppressants, growth factors, protease inhibitors, magnesium, and γ -aminobutyric acid agonists. Many of these targeted, pharmacological, neuroprotective strategies that focus on specific injury mechanisms have shown benefit in preclinical studies. Yet, none of the interventions tested thus far in prospective clinical trials have improved outcomes after out-of-hospital cardiac arrest.^{216,229–231}

Many negative or neutral studies have been published of targeted neuroprotective trials in humans with acute ischemic stroke. Over the past 10 years, the Stroke Therapy Academic Industry Roundtable (STAIR) has made recommendations for preclinical evidence of drug efficacy and enhancement of acute stroke trial design and performance in studies of neuroprotective therapies in acute stroke.²³² Despite improved trial design and relatively large human clinical trials, results from neuroprotective studies remain disappointing.^{233–235} In summary, evidence to recommend any pharmacological neuroprotective strategies to reduce brain injury in post-cardiac arrest patients is inadequate.

Adrenal Dysfunction

Relative adrenal insufficiency occurs frequently after successful resuscitation of out-of-hospital cardiac arrest and is associated with increased mortality (see Section III).^{119,236} One small study demonstrated increased ROSC when patients with out-of-hospital cardiac arrest were treated with hydrocortisone,²³⁷ but the use of steroids has not been studied in the post-cardiac arrest phase. The use of low-dose steroids, even in septic shock, for which they are commonly given, remains controversial.²³⁸ Although relative adrenal insufficiency may exist after ROSC, no evidence is available that treatment with steroids improves long-term outcomes. Therefore, routine use of steroids after cardiac arrest is not recommended.

Renal Failure

Renal failure is common in any cohort of critically ill patients. In a recent study of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest, 5 (7%) of 72 received hemodialysis, and the incidence was the same with or without the use of therapeutic hypothermia.¹⁴ In another study, renal function was impaired transiently in out-of-hospital post-cardiac arrest patients treated with therapeutic hypothermia, required no interventions, and returned to normal by 28 days.²³⁹ The indications for starting renal replacement therapy in comatose cardiac arrest survivors are the same as those used for critically ill patients in general.²⁴⁰

Infection

Complications inevitably occur during the treatment of post-cardiac arrest patients as they do during the treatment of any critically ill patients. Although several studies have shown no statistical difference in complication rates between patients with out-of-hospital cardiac arrest who are treated with hypothermia and those who remain normothermic, these studies are generally underpowered to show this conclusively.^{12,132} Pneumonia caused by aspiration or mechanical ventilation is probably the most important complication in comatose post-cardiac arrest patients, occurring in up to 50% of patients after out-of-hospital cardiac arrest.^{8,13} Compared with other intubated critically ill patients, post-cardiac arrest patients are at particularly high risk of developing pneumonia within the first 48 hours of intubation.²⁴¹

Placement of Implantable Cardioverter-Defibrillators

In survivors with good neurological recovery, insertion of an implantable cardioverter-defibrillator is indicated if subsequent cardiac arrests cannot be reliably prevented by other treatments (such as a pacemaker for atrioventricular block, transcatheter ablation of a single ectopic pathway, or valve replacement for critical aortic stenosis).^{242–250} For patients with underlying coronary disease, an implantable cardioverter-defibrillator is strongly recommended if myocardial ischemia was not identified as the single trigger of sudden cardiac death or if it cannot be treated by coronary revascularization. Systematic implementation of implantable

cardioverter-defibrillator therapy should be considered for survivors of sudden cardiac death with persistent low (<30%) left ventricular ejection fraction. Detection of asynchrony is important, because stimulation at multiple sites may further improve prognosis when combined with medical treatment (diuretics, β -blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors) in patients with low left ventricular ejection fraction.²⁵⁰

Long-Term Management

Issues related to long-term management are beyond the scope of this scientific statement but include cardiac and neurological rehabilitation and psychiatric disorders.

VI. Post-Cardiac Arrest Prognostication

With the brain's heightened susceptibility to global ischemia, the majority of cardiac arrest patients who are resuscitated successfully have impaired consciousness, and some remain in a vegetative state. The need for protracted high-intensity care of neurologically devastated survivors presents an immense burden to healthcare systems, patients' families, and society in general.^{251,252} To limit this burden, clinical factors and diagnostic tests are used to prognosticate functional outcome. With the limitation of care or withdrawal of life-sustaining therapies as a likely outcome of prognostication, studies have focused on poor long-term prognosis (vegetative state or death) based on clinical or test findings that indicate irreversible brain injury. A recent study showed that prognostication based on neurological examination and diagnostic modalities influenced the decision of physicians and families on the timing of withdrawal of life-sustaining therapies.²⁵³

Recently, several systematic reviews evaluated predictors of poor outcome, including clinical circumstances of cardiac arrest and resuscitation, patient characteristics, neurological examination, electrophysiological studies, biochemical markers, and neuroimaging.^{254–256} Despite a large body of research in this area, the timing and optimal approach to prognostication of futility are controversial. Most importantly, the impact of therapeutic hypothermia on the overall accuracy of clinical prognostication has undergone only limited prospective evaluation.

This section approaches important prognostic factors as a manifestation of specific neurological injury in the context of the overall neurological presentation. Having been the most studied factor with the widest applicability even in institutions with limited technologies and expertise, the primary focus is on neurological examination, with the use of adjunctive prognostic factors to enhance the accuracy of predicting poor outcome. We will present classic factors in patients not treated with hypothermia, followed by recent studies on the impact of therapeutic hypothermia on prognostic factors and clinical outcome.

Prognostication in Patients Not Treated With Hypothermia

Pre-Cardiac Arrest Factors

Many studies have identified factors associated with poor functional outcome after resuscitation, but no studies have shown a reliable predictor of outcome. Advanced age is associated with decreased survival after resuscitation,^{257–259} but at least 1 study suggested that advanced age did not predict poor neurological outcome in survivors.²⁶⁰ Race^{261–263} and poor pre-cardiac arrest health, including conditions such as diabetes mellitus,^{259,264} sepsis,²⁶⁵ metastatic cancer,²⁶⁶ renal failure,²⁶⁷ homebound lifestyle,²⁶⁶ and stroke,²⁶⁷ were associated with outcome, although not enough to be reliable predictors of function. The prearrest Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II and III scores also were not reliable predictors.^{266,268}

Intra-Cardiac Arrest Factors

Many factors during the resuscitation process have been associated with functional outcome, but no single factor has been identified as a reliable predictor. Some association with poor functional outcome has been found between a long interval between collapse and the start of CPR and increased duration of CPR to ROSC,^{260,269} but high false-positive rates (FPRs) make this unreliable for predicting poor outcome.²⁵⁴ Furthermore, the quality of CPR is likely to influence outcome. Lack of adherence to established CPR guidelines,^{270–272} including failure to deliver a shock or achieve ROSC before transport,²⁷³ and long preshock pauses with extended interruption to assess rhythms and provide ventilation have been associated with poor outcome.^{270,272} A maximum end-tidal carbon dioxide (ETCO₂) of <10 mm Hg (as a marker of cardiac output during CPR) is associated with worse outcomes.^{274–279} Other arrest-related factors associated with poor outcome that are unreliable as predictors are asystole as the initial cardiac rhythm^{280,281} and noncardiac causes of arrest.^{260,282}

Post-Cardiac Arrest Factors

The bedside neurological examination remains one of the most reliable and widely validated predictors of functional outcome after cardiac arrest.^{76,254–256} With sudden interruption of blood flow to the brain, higher cortical functions, such as consciousness, are lost first, whereas lower brain-stem functions, such as spontaneous breathing activity, are lost last.²⁸³ Not surprisingly, retention of any neurological function during or immediately after CPR portends a good neurological outcome. The absence of neurological function immediately after ROSC, however, is not a reliable predictor of poor neurological outcome. The reliability and validity of neurological examination as a predictor of poor outcome depends on the presence of neurological deficits at specific time points after ROSC.^{255,256} Findings of prognostic value include the absence of pupillary light reflex, corneal reflex, facial movements, eye movements, gag, cough, and motor response to painful stimuli. Of these, the absence of pupillary light response, corneal reflex, or motor response to painful

stimuli at day 3 provides the most reliable predictor of poor outcome (vegetative state or death).^{211,254,256} On the basis of a systematic review of the literature, it was reported that absent brain-stem reflexes or a Glasgow Coma Scale motor score of ≤ 2 at 72 hours had an FPR of 0% (95% CI 0% to 3%) for predicting poor outcome.²⁵⁴ In a recent prospective trial, it was reported that absent pupillary or corneal reflexes at 72 hours had a 0% FPR (95% CI 0% to 9%), whereas absent motor response at 72 hours had a 5% FPR (95% CI 2% to 9%) for poor outcome.²¹¹ Poor neurological outcome is expected with these findings because of the extensive brain injury involving the upper brain stem (midbrain), which is the location of the ascending reticular formation (responsible for arousal) and where the pupillary light response and motor response to pain are facilitated.²⁸⁴ When the neurological examination is used as the basis for prognostication, it is important to consider that physiological and pathological factors (hypotension, shock, and severe metabolic abnormalities) and interventions (paralytics, sedatives, and hypothermia) may influence the findings and lead to errors in interpretation.²⁵⁴ Therefore, adequate efforts must be undertaken to stabilize the patient medically before prognosis is determined. Use of the bedside neurological examination can also be compromised by complications such as seizures and myoclonus, which, if prolonged and repetitive, may carry their own grave prognosis.²⁸⁵ Although status myoclonus has been regarded as a reliable predictor of poor outcome (FPR 0% [95% CI 0% to 8.8%]),²⁵⁴ it may be misdiagnosed by nonneurologists.

Combinations of neurological findings have been studied in an attempt to find a simple summary scale such as the Glasgow Coma Scale,²⁸⁶ which is based on the patient's best verbal, eye, and motor responses. The Glasgow Coma Scale score—especially a low motor component score—is associated with poor outcome.^{287–289} The importance of brain-stem reflexes in the assessment of brain injury has been incorporated into a Glasgow Coma Scale–style scale called the Full Outline of UnResponsiveness (FOUR) scale; the FOUR score includes the 4 components of eye, motor, and cranial nerve reflexes (ie, pupillary light response) and respiration.²⁹⁰ Some of the best predictors of neurological outcome are cranial nerve findings and motor response to pain. A measure that combines these findings, such as the FOUR score, may have better utility. Unfortunately, no studies have been undertaken to assess the utility of the FOUR score in cardiac arrest survivors.

Neurophysiological Tests

The recording of somatosensory-evoked potentials (SSEPs) is a neurophysiological test of the integrity of the neuronal pathways from a peripheral nerve, spinal cord, or brain stem to the cerebral cortex.^{291,292} The SSEP is probably the best and most reliable prognostic test, because it is influenced less by common drugs and metabolic derangements. The N20 component (which represents the primary cortical response) of the SSEP with median nerve stimulation is the best studied evoked-potential waveform in prognostication.^{211,256,293–295} In an unresponsive cardiac arrest survivor, the absence of the

bilateral N20 component of the SSEP with median nerve stimulation from 24 hours to 1 week after ROSC very reliably predicts poor outcome (FPR for poor outcome=0.7%, 95% CI 0.1% to 3.7%).^{254–256} The presence of the N20 waveform in comatose survivors, however, did not reliably predict a good outcome.²⁹⁶ It also has been suggested that the absence of the N20 waveform is better than the bedside neurological examination as a predictor of poor outcome.²¹¹ Widespread implementation of the SSEP in postresuscitation care requires advanced neurological training; this investigation can be completed and interpreted only in specialized centers. Other evoked potentials, such as brain-stem auditory and visual and long-latency evoked-potential tests, have not been thoroughly tested or widely replicated for their prognostic value in brain injury after cardiac arrest.^{296–299}

Electroencephalography has been studied extensively as a tool for evaluating the depth of coma and extent of damage after cardiac arrest. Many malignant EEG patterns have been associated with poor functional outcome, the most reliable of which appear to be generalized suppression to <20 μ V, burst-suppression pattern with generalized epileptiform activity, and generalized periodic complexes on a flat background.²⁵⁴ However, the predictive value of individual patterns is poorly understood, because most studies categorize a panel of patterns as malignant. A meta-analysis of studies reporting malignant EEG patterns within the first 3 days after ROSC calculated an FPR of 3% (95% CI 0.9% to 11%).²⁵⁴ The authors concluded that the EEG alone was insufficient to prognosticate futility. Electroencephalography is noninvasive and easy to record even in unstable patients, but its widespread application is hampered by the lack of a unified classification system, lack of consistent study design, the need for EEG expertise, and its susceptibility to numerous drugs and metabolic disorders.^{291,293,294,300–303} Recent advances in the analysis of electroencephalography and continuous bedside recording have addressed many of these limitations. Quantitative EEG (QEEG) analysis will enable nonneurologists to use this technology at the bedside.^{301,302,304} Given the capability of the EEG to monitor brain activity continuously, future research can focus on developing better methods to prognosticate early, track the brain's real-time response to therapies, help understand the impact of neurological injury caused by seizures, and develop novel treatment strategies.²⁰⁹

Neuroimaging and Monitoring Modalities

Neuroimaging is performed to define structural brain injury related to cardiac arrest. The absence of a well-designed study has limited the use of neuroimaging in the prediction of outcome after cardiac arrest. The most common type of neuroimaging studied has been cranial CT. Cranial CT studies can show widespread injury to the brain with changes in edema characteristics.^{61,305} The acquisition of magnetic resonance imaging studies is challenging in critically ill patients because of restrictions on the type of equipment that can be placed in the room; however, this is becoming less problematic, and magnetic resonance imaging studies in the critically ill are increasingly being undertaken. Some limited

studies have shown that diffuse cortical abnormalities in diffusion-weighted imaging or fluid-attenuated inversion recovery are associated with poor outcome.³⁰⁶ Metabolic abnormalities (ie, increasing lactate) detected in the brain using functional neuroimaging with magnetic resonance spectroscopy³⁰⁷ and positron emission tomography have also been associated with poor outcome.³⁰⁸ Other neurological factors that define neurological injury but were not reliable predictors of outcome are ICP/CPP,³⁰⁹ brain energy metabolism,³¹⁰ CBF by xenon CT,³¹¹ and jugular bulb venous oxygen concentrations.³¹²

At this time, the practical utility of neuroimaging, especially CT scans, is limited to excluding intracranial pathologies such as hemorrhage or stroke. The limited studies available hinder the effective use of neuroimaging for prognostication. Nonetheless, neuroimaging continues to be useful for understanding the brain's response to cardiac arrest. Well-designed prospective studies are needed to fully understand the utility of neuroimaging techniques at key times after resuscitation. Functional neuroimaging has been used successfully to characterize injury in other areas of the brain. The development of portable imaging devices and improved functional neuroimaging studies may provide a way to study the utility of neuroimaging during the acute period, not only as a prognostic tool but also as a guide for treatment.

Biochemical Markers

Biochemical markers derived initially from cerebrospinal fluid (creatine phosphokinase-BB)^{313,314} or peripheral blood (neuron-specific enolase [NSE] and S100 β) have been used to prognosticate functional outcome after cardiac arrest. The ease of obtaining samples has favored blood-based biochemical markers over those in cerebrospinal fluid. NSE is a cytoplasmic glycolytic enzyme found in neurons, cells, and tumors of neuroendocrine origin; concentrations increase in serum a few hours after injury. One study showed that an NSE cutoff of >71.0 μ g/L drawn between 24 and 48 hours after ROSC was required to achieve an FPR of 0% (95% CI 0% to 43%) for predicting poor outcome with a sensitivity of 14%.³¹⁵ Another study showed that serum NSE concentrations >33 μ g/L drawn between 24 and 72 hours after ROSC predicted poor outcome after 1 month, with an FPR of 0% (95% CI 0% to 3%).²¹¹ Numerous other studies show various thresholds from 30 to 65 μ g/L for poor outcome and mortality.^{316–322}

The biochemical marker S100 β is a calcium-binding protein from astroglial and Schwann cells. In cardiac arrest survivors, 1 study showed that an S100 β cutoff of >1.2 μ g/L drawn between 24 and 48 hours after ROSC was required to achieve an FPR of 0% (95% CI 0% to 14%), with a sensitivity of 45%.³¹⁵ Other less robust studies show similar high specificity with low sensitivity.^{319,320,323–326}

Although a recommendation has been made on the use of biochemical markers, specifically NSE >33 μ g/L, as a predictor of poor outcome,²⁵⁴ care must be taken. This caution is based on problems such as lack of standardization in study design and patient treatment, the wide variability of threshold values to predict poor outcome, and differing

measurement techniques. These limitations make it difficult to analyze these studies in aggregate. A well-designed study to standardize these tests at strategic times after cardiac arrest is necessary to determine their benefit.

Multimodality Prediction of Neurological Outcome

More accurate prognostication can potentially be achieved by using several methods to investigate neurological injury. Some studies have suggested that combining neurological examination with other adjunctive tests enhances the overall accuracy and efficiency of prognostication of poor outcome.^{255,293,299,327} No clinical decision rule or multimodal prognostication protocol has been validated prospectively, however.

Prognostication in Hypothermia-Treated Patients

Therapeutic hypothermia improved survival and functional outcome for 1 in every 6 comatose cardiac arrest survivors treated, according to a meta-analysis.¹⁷⁹ As a neuroprotective intervention, hypothermia alters the progression of neurological injury; hypothermia alters the evolution of recovery when patients who received therapeutic hypothermia are compared with those who did not. Therefore, prognostication strategies established in patients who were not treated with hypothermia might not accurately predict the outcome of those treated with hypothermia. Hypothermia may mask the neurological examination or delay the clearance of medication, such as sedative or neuromuscular-blocking drugs, that may mask neurological function.^{199,254,328} Although the incidence of seizures in the HACA study was similar in the hypothermia and placebo groups,⁸ some concern exists that seizures may be masked when a neuromuscular-blocking drug is used.²¹⁹

No studies exist that detail the prognostic accuracy of the neurological examination in cooled post-cardiac arrest patients. SSEPs and biochemical markers have undergone limited investigation in this patient population. One study found bilateral absence of cortical N20 responses at 24 to 28 hours after cardiac arrest in 3 of 4 hypothermia-treated patients with permanent coma (FPR 0%, 95% CI 0% to 100%; sensitivity 75%, 95% CI 30% to 95%).³²⁹ An earlier study from the same group found that the 48-hour NSE and S100 values that achieved a 0% FPR for poor outcome were 2 to 3 times higher in patients treated with hypothermia than in the normothermic control group (NSE >25 versus 8.8 $\mu\text{g/L}$; S100 β 0.23 versus 0.12 $\mu\text{g/L}$).³¹⁷

In summary, both theoretical and evidence-based concerns suggest that the approach to early prognostication might need to be modified when post-cardiac arrest patients are treated with therapeutic hypothermia. The relative impact of hypothermia on prognostic accuracy appears to vary among individual strategies and is inadequately studied. The recovery period after hypothermia therapy has not been defined clearly, and early withdrawal of life-sustaining therapies may not be in the best interest of patients and their families. Until more is known about the impact of therapeutic hypothermia, prognostication should probably be delayed, but the optimal time has yet to be determined. Ideally, bedside monitoring

systems need to be developed to enable tracking of evolving brain injury and the brain's response to therapy (eg, hypothermia).

VII. Pediatrics: Special Considerations

Pediatric cardiac arrests are typically caused by respiratory failure, circulatory shock, or both. In contrast to adults, children rarely develop sudden arrhythmogenic VF arrests from CAD. Arrhythmogenic VF/ventricular tachycardia arrests occur in 5% to 20% of out-of-hospital pediatric cardiac arrests and $\approx$ 10% of in-hospital pediatric arrests.^{5,20,330–332}

Although clinical data are limited, differences in both the causes of cardiac arrest and developmental status are likely to contribute to differences between adult and pediatric post-cardiac arrest syndrome.^{97,330,333–335} For example, the severity and duration of post-cardiac arrest myocardial stunning in pediatric animal models are substantially less than in adult animals.^{102,336–338}

In terms of treatment, a critical knowledge gap exists for postarrest interventions in children.³³⁹ Therefore, management strategies are based primarily on general principles of intensive care or extrapolation of evidence obtained from adults, newborns, and animal studies.^{8,9,12,13,195,333,334,340–346} On the basis of this extrapolation, close attention to temperature management (avoidance of hyperthermia and consideration of induction of hypothermia), glucose management (control of hyperglycemia and avoidance of hypoglycemia^{347–349}), blood pressure (avoidance of age-adjusted hypotension), ventilation (avoidance of hypercarbia or hypocarbia and avoidance of overventilation), and hemodynamic support (maintenance of adequate cardiac output to meet metabolic demand) is recommended by consensus for children after cardiac arrest, but this is not supported by specific interventional studies in the postarrest setting.

Temperature Management

Mild hypothermia is a promising neuroprotective and cardioprotective treatment in the postarrest phase^{177,179,350} and is a well-established treatment in adult survivors of cardiac arrest.^{12,13} Studies of hypoxic-ischemic encephalopathy in newborns indicate that mild hypothermia is safe and feasible and may be neuroprotective,^{340–342,344,351–355} although the pathophysiology of newborn hypoxic-ischemic encephalopathy differs from cardiac arrest and the post-cardiac arrest syndrome. Furthermore, pyrexia is common after cardiac arrest in children and is associated with poor neurological outcome.³⁵⁶ Therefore, post-cardiac arrest pyrexia should be actively prevented and treated. Although post-cardiac arrest-induced hypothermia is a rational therapeutic approach, it has not been evaluated adequately in children. Despite this, several centers treat children after cardiac arrest with therapeutic hypothermia based on extrapolation of the adult data.³⁵⁷ Several physical and pharmacological methods are available for temperature control, all feasible in the pediatric intensive care environment, with specific advantages and disadvantages.^{187,189,358–360}

Table 3. Barriers to Implementation

Structural barriers
Resources—human and financial—often perceived as a major problem, but in reality, it is more frequently a logistical issue
Organizational
Leadership
Scientific: a low level of evidence may make implementation more difficult
Personal barriers
Intellectual: lack of awareness that guidelines exists
Poor attitude: inherent resistance to change
Motivation: change requires effort
Environmental barriers
Political: a recommendation by one organization may not be adopted by another
Economic
Cultural: these may impact the extent of treatment deemed appropriate in the postresuscitation phase
Social

Extracorporeal Membrane Oxygenation

Perhaps the ultimate technology to control postresuscitation temperature and hemodynamic parameters is ECMO. Several studies have shown that placing children on ECMO during prolonged CPR can result in good outcomes. In 1 report, over a 7-year period, 66 children were placed on ECMO during CPR.³⁶¹ The median duration of CPR before establishment of ECMO was 50 minutes, and 35% (23 of 66) of these children survived to hospital discharge. These children had only brief periods of no flow and excellent CPR during the low-flow period, as well as excellent hemodynamic support and temperature control during the postresuscitation phase. According to the Extra-Corporeal Life Support registry, the use of ECMO during prolonged CPR has become one of the most common indications for ECMO therapy over the past few years.

Pediatric Cardiac Arrest Centers

High-quality, multimodal postarrest care improves survival and neurological outcome in adults.¹³ Pediatric post–cardiac arrest care requires specifically adapted equipment and training to deliver critical interventions rapidly and safely to avoid latent errors and preventable morbidity and mortality. Survival of children after in-hospital arrest is greater when they are treated in hospitals that employ specialized pediatric staff.³⁶² These data suggest that development of regionalized pediatric cardiac arrest centers may improve outcomes after pediatric cardiac arrests, similar to improvements seen with the establishment of trauma centers and regionalized neonatal intensive care. For now, stabilization and transfer of pediatric postarrest patients to optimally equipped and staffed specialized pediatric facilities should be encouraged.^{363,364}

VIII. Challenges to Implementation

Publication of clinical guidelines alone is frequently inadequate to change practice. Several barriers to changing clinical practice

Table 4. Implementation Strategies

Select a local champion; an influential and enthusiastic person should lead local implementation of guidelines
Develop a simple, pragmatic protocol; a simple local treatment protocol should be developed with contributions from all relevant disciplines
Identify weak links in the local system
Prioritize interventions
Develop educational materials
Conduct a pilot phase

are often present, and these will need to be identified and overcome before changes can be implemented. The purpose of the following section is to provide insight into the challenges and barriers to implementation of optimized post–cardiac arrest care.

Existing Studies Showing Poor Implementation

In 2003, the advanced life support task force of the International Liaison Committee on Resuscitation published an advisory statement on the use of therapeutic hypothermia.¹⁷⁷ This statement recommended that comatose survivors of out-of-hospital VF cardiac arrest should be cooled to 32°C to 34°C for 12 to 24 hours. Despite this recommendation, which was based on the results of 2 randomized controlled trials, implementation of therapeutic hypothermia has been slow. A survey of all ICUs in the United Kingdom showed that by 2006, only 27% of units had ever used mild hypothermia to treat post–cardiac arrest patients.³⁶⁵ Similar findings were reported in surveys in the United States^{366,367} and Germany.³⁶⁸ Successful implementation has been described by several centers, however.^{12–14,132,160,369}

Barriers to Implementation

The numerous barriers to implementation of guidelines have been described recently and may be classified as structural, personal, or environmental (Table 3).³⁷⁰

Implementation Strategies

Clinical guidelines that are evidence based and strongly supported by well-recognized and respected professional organizations are more likely to be adopted by practicing clinicians. Many strategies to improve implementation have been described (Table 4).^{370,371}

Monitoring of Implementation

All clinical practices should be audited, especially when change is implemented. By measuring current performance against defined standards (eg, time to achieve target temperature when therapeutic hypothermia is used), it is possible to identify which local protocols and practices need modification. Process and clinical factors should be monitored as part of the quality program. The iterative process of conducting a reaudit and making further changes as necessary should enable optimal performance. Ideally, the standards against which local practice is audited are established at the national

Table 5. Critical Knowledge Gaps Related to Post-Cardiac Arrest Syndrome**Epidemiology**

What epidemiological mechanism can be developed to monitor trends in post-cardiac arrest outcomes?

Pathophysiology

What are the mechanism(s) and time course of post-cardiac arrest coma?

What are the mechanism(s) and time course of post-cardiac arrest delayed neurodegeneration?

What are the mechanism(s) and time course of post-cardiac arrest myocardial dysfunction?

What are the mechanism(s) and time course of impaired oxygen delivery and utilization after cardiac arrest?

What is the role of intravascular coagulation in post-cardiac arrest organ dysfunction and failure?

What are the mechanism(s), time course, and significance of post-cardiac arrest adrenal insufficiency?

Therapy

1. What is the optimal application of therapeutic hypothermia in the post-cardiac arrest patient?
 - a. Which patients benefit?
 - b. What are the optimal target temperature, initiation time, duration, and rewarming rate?
 - c. What is the most effective cooling technique (external vs internal)?
 - d. What are the indications for neuromuscular blockade?
2. Which patients should have early PCI?
3. What is the optimal therapy for post-cardiac arrest myocardial dysfunction?
 - a. Pharmacological
 - b. Mechanical
4. What is the clinical benefit of controlled reoxygenation?
5. What is the clinical benefit of early goal-directed hemodynamic optimization?
6. What are the optimal goals (parameters and target ranges) for early hemodynamic optimization?
 - a. MAP?
 - b. CVP?
 - c. Central or mixed venous oxygen saturation?
 - d. Hemoglobin concentration and transfusion threshold?
 - e. Lactate level or lactate clearance rate?
 - f. Urine output?
 - g. Oxygen delivery?
 - h. Other?
7. What is the clinical benefit of glucose control, and what is the optimal target glucose range?
8. What is the clinical benefit of high-volume hemofiltration?
9. What is the clinical benefit of early glucocorticoid therapy?
10. What is the clinical benefit of prophylactic anticonvulsants?
11. What is the clinical benefit of a defined period of sedation and ventilation?
12. What is the clinical benefit of neuroprotective agents?

Prognosis

1. What is the optimal decision rule for prognostication of futility?
2. What is the impact of therapeutic hypothermia on the reliability of prognostication of futility?

(Continued)

Table 5. Continued**Pediatrics**

1. What is the evidence specific to children for the knowledge gaps listed above?
2. What is the role of ECMO in pediatric cardiac arrest and postarrest support?

Barriers

1. What is the most effective approach to implementation of therapeutic hypothermia and optimization of post-cardiac arrest care?
2. What is the value of regionalization of post-cardiac arrest care to specialized centers?

CVP indicates central venous pressure; ECMO, extracorporeal membrane oxygenation.

or international level. This type of benchmarking exercise is now common practice throughout many healthcare systems.

Resource Issues

Many of the interventions applied in the postresuscitation period do not require expensive equipment. The more expensive cooling systems have some advantages but are by no means essential. Maintenance of an adequate mean arterial blood pressure and control of blood glucose are also relatively inexpensive interventions. In some healthcare systems, the lack of 24-hour interventional cardiology systems makes it difficult to implement timely PCI, but in most cases, it should still be possible to achieve reperfusion with thrombolytic therapy.

Practical Problems

Postresuscitation care is delivered by many different groups of healthcare providers in multiple locations. Prehospital treatment by emergency medical services may involve both paramedics and physicians, and continuation of treatment in the hospital will involve emergency physicians and nurses, cardiologists, neurologists, critical care physicians and nurses, and cardiac catheterization laboratory staff. Treatment guidelines will have to be disseminated across all these specialty groups. Implementation in all these environments may also be challenging; for example, maintenance of hypothermia during cardiac catheterization may be problematic.

Therapies such as primary PCI and therapeutic hypothermia may not be available 24 hours a day in many hospitals that admit comatose post-cardiac arrest patients. For this reason, the concept of "regional cardiac arrest centers" (similar in concept to level 1 trauma centers) has been proposed.³⁷² The concentration of post-cardiac arrest patients in regional centers may improve outcome (this is not yet proven) and should help to facilitate research.

IX. Critical Knowledge Gaps

In addition to summarizing what is known about the pathophysiology and management of post-cardiac arrest syndrome, a goal of the present statement is to highlight what is not known. Table 5 outlines the critical knowledge gaps identified by the writing group. The purpose of this list is to stimulate preclinical and clinical research that will lead to evidence-based optimization of post-cardiac arrest care.

Disclosures

Writing Group Disclosures

Writing Group Member	Employment	Research Grant	Other Research Support	Speakers' Bureau/Honoraria	Expert Witness	Ownership Interest	Consultant/Advisory Board	Other
Robert W. Neumar	University of Pennsylvania	NIH grant R01 NS29481 (role: Principal Investigator, "Calpain-Mediated Injury in Post-Ischemic Neurons")†; NIH grant R21 NS054654 (role: Principal Investigator, "Optimizing Therapeutic Hypothermia After Cardiac Arrest")†	None	None	None	None	Gaymar Industries, Inc: consultant, advised on surface cooling technology*	None
Jerry P. Nolan	Royal United Hospital, Bath, UK	None	None	None	None	None	None	Speaking fee of \$500 from KCI*
Christophe Adrie	Massachusetts General Hospital	Unrestricted grant for research on brain death from the publicly funded organization Agence of biomedicine, which manages organ donation in France†	None	None	None	None	None	None
Mayuki Aibiki	Ehime University, Japan	None	None	None	None	None	None	None
Robert A. Berg	The University of Arizona College of Medicine	Medtronic: "Mediators of Post-Resuscitation Myocardial Dysfunction in Piglet VF Study"†; Laerdal: Evaluation of a New Device for Directing CPR in Infantile Swine"†; NIH-NHLBI R01HL7169403 "Post-Countershock CPR After Prolonged VF"†	None	None	None	None	None	None
Bernd W. Böttiger	University of Cologne, Germany	None	None	None	None	None	None	Support from Boehringer Ingelheim (reimbursement for executive and steering committee meetings of the Thrombolysis in Cardiac Arrest [TROICA] trial only)*
Clifton Callaway	University of Pittsburgh	NIH grant: Resuscitation Outcomes Consortium (VOI HL077871)†; Hypothermia and Gene Expression After Cardiac Arrest (R01 N5046073)†	Hypothermia equipment donated from Medivance, Inc, to support laboratory research*	None	None	None	None	Patents: VF waveform analysis, licensed to Medtronic ERS, Inc*
Robert S.B. Clark	University of Pittsburgh	NIH grant HD045968: "Gender-Specific Treatment of Pediatric Cardiac Arrest"†	None	None	None	None	None	None

(Continued)

Continued

Writing Group Member	Employment	Research Grant	Other Research Support	Speakers' Bureau/Honoraria	Expert Witness	Ownership Interest	Consultant/Advisory Board	Other
Romer Gryko G. Geocadin	Johns Hopkins University	Medivance, Inc, Post-Resuscitation Hypothermia grant*; NIH grant R01HL71568: "Consequences of Cardiac Arrest: Brain Injury"†; NIH grant R44HL070129 on "Cortical Brain Injury Monitor"†	None	PDL-Biopharma*	None	None	None	Honoraria: UCB – Biopharma*
Edward C. Jauch	Medical University of South Carolina	Biosite (2006)*; NovoNordisk*	None	None	None	None	Genentech*; Johnson & Johnson*; NovoNordisk*	None
Karl B. Kern	University of Arizona	Life Recovery Systems – Hypothermia†; Medivance*	Laerdal Foundation for Acute Medicine†	None	None	None	Physio Control†; ZOLL Medical*	None
Ivan Laurent	Institut Hospitalier Jacques Cartier, France	None	None	None	None	None	None	None
W.T. Longstreth, Jr	Harborview Medical Center	None	None	None	None	None	None	None
Raina M. Merchant	University of Pennsylvania	None	None	None	None	None	None	None
Peter Morley	Melbourne Health	None	None	None	None	None	AHA†	None
Laurie J. Morrison	University of Toronto	NIH Heart and Stroke Canada (receives salary support >\$10 000 from the NIH)†; CIHR†; DRDC†; Ministry of Health and Long Term Care†; ZOLL Medical†; Aventis Hoffman La Roche†	Laerdal Foundation for Acute Medicine†	None	None	None	None	None
Vinay Nadkarni	Children's Hospital of Philadelphia	NIH†; NICHD†; Laerdal Foundation†; AHRQ†	None	None	None	None	Volunteer Scientific Advisory Board Member for the AHA National Registry of CPR*	None
Mary Ann Peberdy	Virginia Commonwealth University Health System	Medivance: Post Resuscitation Hypothermia grant*	None	None	None	None	None	None
Emanuel P. Rivers	Henry Ford Hospital	NIH-Sepsis Collaborative*	Agennix-Sepsis Study*; Hutchinson Technologies-NIRS Technology*	Merck*; Edwards Lifesciences*; Elan*	None	None	None	None

(Continued)

Continued

Writing Group Member	Employment	Research Grant	Other Research Support	Speakers' Bureau/ Honoraria	Expert Witness	Ownership Interest	Consultant/ Advisory Board	Other
Antonio Rodriguez-Nunez	Galicja's Public Health System, Hospital Clinico Universitario de Santiago de Compostela	None	None	None	None	None	None	None
Frank W. Sellke	Beth Israel Deaconess Medical Center	Ikaria†; Orthologic†	None	Bayer†	None	None	None	DSMB Dyax Pharmaceutical Steering Committee*; Novo Nordisk Pharmaceutical†; DSMB Edwards Life Science*
Christian Spaulding	Cochin Hospital, Paris, France	French government research grant*	None	Cordis*; Abbott*	None	None	None	None
Kjetil Sunde	Institute for Experimental Medical Research, Ullevaal University Hospital	Laerdal Foundation for Acute Medicine†	None	None	None	None	None	None
Terry Vanden Hoek	University of Chicago Hospital	NIH-DOD/Office of Naval Research*; NIH: "Preconditioning Against a Source of Reperfusion Oxidants"*; Philips Medical Systems: "In-Hospital CPR: Improving Quality and Survival"*	Medivance, Inc*	None	None	None	None	Patents: hypothermia induction patents (3 issued, 3 pending)*

This table represents the relationships of writing group members that may be perceived as actual or reasonably perceived conflicts of interest as reported on the Disclosure Questionnaire, which all writing group members are required to complete and submit. A relationship is considered to be "significant" if (1) the person receives \$10 000 or more during any 12-month period, or 5% or more of the person's gross income; or (2) the person owns 5% or more of the voting stock or share of the entity, or owns \$10 000 or more of the fair market value of the entity. A relationship is considered to be "modest" if it is less than "significant" under the preceding definition.

*Modest.

†Significant.

Reviewer Disclosures

Reviewer	Employment	Research Grant	Other Research Support	Speakers' Bureau/ Honoraria	Expert Witness	Ownership Interest	Consultant/Advisory Board	Other
David Beiser	University of Chicago	None	None	None	None	None	None	None
Gavin Perkins	University of Warwick, UK	None	None	None	None	None	None	None
Jasmeet Soar	Southmead Hospital, North Bristol NHS Trust	None	None	None	None	None	None	Editor, <i>Resuscitation</i> *
Max Harry Weil	Weil Institute of Critical Care Medicine	None	None	None	None	None	None	None

This table represents the relationships of reviewers that may be perceived as actual or reasonably perceived conflicts of interest as reported on the Disclosure Questionnaire, which all reviewers are required to complete and submit.

*Modest.

References

- Negovsky VA. The second step in resuscitation: the treatment of the "post-resuscitation disease." *Resuscitation*. 1972;1:1-7.
- Negovsky VA. Postresuscitation disease. *Crit Care Med*. 1988;16:942-946.
- Negovsky VA, Gurvitch AM. Post-resuscitation disease: a new nosological entity: its reality and significance. *Resuscitation*. 1995;30:23-27.
- Stephenson HE Jr, Reid LC, Hinton JW. Some common denominators in 1200 cases of cardiac arrest. *Ann Surg*. 1953;137:731-744.
- Nadkarni VM, Larkin GL, Peberdy MA, Carey SM, Kaye W, Mancini ME, Nichol G, Lane-Truitt T, Potts J, Ornato JP, Berg RA; National Registry of Cardiopulmonary Resuscitation Investigators. First documented rhythm and clinical outcome from in-hospital cardiac arrest among children and adults. *JAMA*. 2006;295:50-57.
- Nolan JP, Laver SR, Welch CA, Harrison DA, Gupta V, Rowan K. Outcome following admission to UK intensive care units after cardiac arrest: a secondary analysis of the ICNARC Case Mix Programme Database. *Anaesthesia*. 2007;62:1207-1216.
- Cardiopulmonary resuscitation. *JAMA*. 1966;198:372-379.
- Hypothermia After Cardiac Arrest Study Group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest [published correction appears in *N Engl J Med*. 2002;346:1756]. *N Engl J Med*. 2002;346:549-556.
- Bernard SA, Gray TW, Buist MD, Jones BM, Silvester W, Gutteridge G, Smith K. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med*. 2002;346:557-563.
- Langhelle A, Tyvold SS, Lexow K, Hapnes SA, Sunde K, Steen PA. In-hospital factors associated with improved outcome after out-of-hospital cardiac arrest: a comparison between four regions in Norway. *Resuscitation*. 2003;56:247-263.
- Herlitz J, Engdahl J, Svensson L, Angquist KA, Silfverstolpe J, Holmberg S. Major differences in 1-month survival between hospitals in Sweden among initial survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation*. 2006;70:404-409.
- Oddo M, Schaller MD, Feihl R, Ribordy V, Liaudet L. From evidence to clinical practice: effective implementation of therapeutic hypothermia to improve patient outcome after cardiac arrest. *Crit Care Med*. 2006;34:1865-1873.
- Sunde K, Pytte M, Jacobsen D, Mangschau A, Jensen LP, Smedsrud C, Draegni T, Steen PA. Implementation of a standardised treatment protocol for post resuscitation care after out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation*. 2007;73:29-39.
- Knafelj R, Radsel P, Ploj T, Noc M. Primary percutaneous coronary intervention and mild induced hypothermia in comatose survivors of ventricular fibrillation with ST-elevation acute myocardial infarction. *Resuscitation*. 2007;74:227-234.
- Jacobs I, Nadkarni V, Bahr J, Berg RA, Billi JE, Bossaert L, Cassan P, Coovadia A, D'Este K, Finn J, Halperin H, Handley A, Herlitz J, Hickey R, Idris A, Kloeck W, Larkin GL, Mancini ME, Mason P, Mears G, Monsieurs K, Montgomery W, Morley P, Nichol G, Nolan J, Okada K, Perlman J, Shuster M, Steen PA, Sterz F, Tibballs J, Timmerman S, Truitt T, Zideman D; International Liaison Committee on Resuscitation. Cardiac arrest and cardiopulmonary resuscitation outcome reports: update and simplification of the Utstein templates for resuscitation registries: a statement for healthcare professionals from a task force of the International Liaison Committee on Resuscitation (American Heart Association, European Resuscitation Council, Australian Resuscitation Council, New Zealand Resuscitation Council, Heart and Stroke Foundation of Canada, InterAmerican Heart Foundation, Resuscitation Council of Southern Africa). *Resuscitation*. 2004;63:233-249.
- Langhelle A, Nolan J, Herlitz J, Castren M, Wenzel V, Soreide E, Engdahl J, Steen PA; 2003 Utstein Consensus Symposium. Recommended guidelines for reviewing, reporting, and conducting research on post-resuscitation care: the Utstein style. *Resuscitation*. 2005;66:271-283.
- Stiell IG, Wells GA, Field B, Spaite DW, Nesbitt LP, De Maio VJ, Nichol G, Cousineau D, Blackburn J, Munkley D, Luinstra-Toohey L, Campeau T, Dagnone E, Lyver M; Ontario Prehospital Advanced Life Support Study Group. Advanced cardiac life support in out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med*. 2004;351:647-656.
- Keenan SP, Dodek P, Martin C, Priestap F, Norena M, Wong H. Variation in length of intensive care unit stay after cardiac arrest: where you are is as important as who you are. *Crit Care Med*. 2007;35:836-841.
- Mashiko K, Otsuka T, Shimazaki S, Kohama A, Kamishima G, Katsurada K, Sawada Y, Matsubara I, Yamaguchi K. An outcome study of out-of-hospital cardiac arrest using the Utstein template: a Japanese experience. *Resuscitation*. 2002;55:241-246.
- Young KD, Gausche-Hill M, McClung CD, Lewis RJ. A prospective, population-based study of the epidemiology and outcome of out-of-hospital pediatric cardiopulmonary arrest. *Pediatrics*. 2004;114:157-164.
- Donoghue AJ, Nadkarni V, Berg RA, Osmond MH, Wells G, Nesbitt L, Stiell IG; CanAm Pediatric Cardiac Arrest Investigators. Out-of-hospital pediatric cardiac arrest: an epidemiologic review and assessment of current knowledge. *Ann Emerg Med*. 2005;46:512-522.
- Peberdy MA, Kaye W, Ornato JP, Larkin GL, Nadkarni V, Mancini ME, Berg RA, Nichol G, Lane-Truitt T. Cardiopulmonary resuscitation of adults in the hospital: a report of 14720 cardiac arrests from the National Registry of Cardiopulmonary Resuscitation. *Resuscitation*. 2003;58:297-308.
- Adrie C, Haouache H, Saleh M, Memain N, Laurent I, Thuong M, Darques L, Guerrini P, Monchi M. An underrecognized source of organ donors: patients with brain death after successfully resuscitated cardiac arrest. *Intensive Care Med*. 2008;34:132-137.
- Wilson DJ, Fisher A, Das K, Goerlitz F, Holland BK, De La Torre AN, Merchant A, Seguel J, Samanta AK, Koneru B. Donors with cardiac arrest: improved organ recovery but no preconditioning benefit in liver allografts. *Transplantation*. 2003;75:1683-1687.
- Ali AA, Lim E, Thanikachalam M, Sudarshan C, White P, Parameshwar J, Dhital K, Large SR. Cardiac arrest in the organ donor does not negatively influence recipient survival after heart transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2007;31:929-933.
- Sánchez-Fructuoso AI, Marques M, Prats D, Conesa J, Calvo N, Pérez-Contín MJ, Blázquez J, Fernández C, Corral E, Del Río F, Núñez JR, Barrientos A. Victims of cardiac arrest occurring outside the hospital: a source of transplantable kidneys. *Ann Intern Med*. 2006;145:157-164.
- Moers C, Leuvenink HG, Ploeg RJ. Non-heart beating organ donation: overview and future perspectives. *Transpl Int*. 2007;20:567-575.
- Opie LH. Reperfusion injury and its pharmacologic modification. *Circulation*. 1989;80:1049-1062.
- White BC, Grossman LI, Krause GS. Brain injury by global ischemia and reperfusion: a theoretical perspective on membrane damage and repair. *Neurology*. 1993;43:1656-1665.
- Laver S, Farrow C, Turner D, Nolan J. Mode of death after admission to an intensive care unit following cardiac arrest. *Intensive Care Med*. 2004;30:2126-2128.
- Neumar RW. Molecular mechanisms of ischemic neuronal injury. *Ann Emerg Med*. 2000;36:483-506.
- Lipton P. Ischemic cell death in brain neurons. *Physiol Rev*. 1999;79:1431-1568.
- Bano D, Nicotera P. Ca²⁺ signals and neuronal death in brain ischemia. *Stroke*. 2007;38(suppl):674-676.
- Pulsinelli WA. Selective neuronal vulnerability: morphological and molecular characteristics. *Prog Brain Res*. 1985;63:29-37.
- Brierley JB, Meldrum BS, Brown AW. The threshold and neuropathology of cerebral "anoxic-ischemic" cell change. *Arch Neurol*. 1973;29:367-374.
- Blomqvist P, Wieloch T. Ischemic brain damage in rats following cardiac arrest using a long-term recovery model. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1985;5:420-431.
- Hossmann KA, Oschlies U, Schwindt W, Krep H. Electron microscopic investigation of rat brain after brief cardiac arrest. *Acta Neuropathol (Berl)*. 2001;101:101-113.
- Taraszkowska A, Zelman IB, Ogonowska W, Chrzanowska H. The pattern of irreversible brain changes after cardiac arrest in humans. *Folia Neuropathol*. 2002;40:133-141.
- Martin LJ, Al-Abdulla NA, Brambrink AM, Kirsch JR, Sieber FE, Portera-Cailliau C. Neurodegeneration in excitotoxicity, global cerebral ischemia, and target deprivation: a perspective on the contributions of apoptosis and necrosis. *Brain Res Bull*. 1998;46:281-309.
- Zhang C, Siman R, Xu YA, Mills AM, Frederick JR, Neumar RW. Comparison of calpain and caspase activities in the adult rat brain after transient forebrain ischemia. *Neurobiol Dis*. 2002;10:289-305.
- Blomgren K, Zhu C, Hallin U, Hagberg H. Mitochondria and ischemic reperfusion damage in the adult and in the developing brain. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003;304:551-559.

42. Ames A III, Wright RL, Kowada M, Thurston JM, Majno G. Cerebral ischemia, II: the no-reflow phenomenon. *Am J Pathol.* 1968;52:437–453.
43. Wolfson SK Jr, Safar P, Reich H, Clark JM, Gur D, Stezoski W, Cook EE, Krupper MA. Dynamic heterogeneity of cerebral hypoperfusion after prolonged cardiac arrest in dogs measured by the stable xenon/CT technique: a preliminary study. *Resuscitation.* 1992;23:1–20.
44. Fischer M, Böttiger BW, Popov-Cenic S, Hossmann KA. Thrombolysis using plasminogen activator and heparin reduces cerebral no-reflow after resuscitation from cardiac arrest: an experimental study in the cat. *Intensive Care Med.* 1996;22:1214–1223.
45. Böttiger BW, Krumnikl JJ, Gass P, Schmitz B, Motsch J, Martin E. The cerebral “no-reflow” phenomenon after cardiac arrest in rats: influence of low-flow reperfusion. *Resuscitation.* 1997;34:79–87.
46. Sterz F, Leonov Y, Safar P, Johnson D, Oku KI, Tisherman SA, Latchaw R, Obrist W, Stezoski SW, Hecht S, Tarr R, Janosky JE. Multifocal cerebral blood flow by Xe-CT and global cerebral metabolism after prolonged cardiac arrest in dogs: reperfusion with open-chest CPR or cardiopulmonary bypass. *Resuscitation.* 1992;24:27–47.
47. Sundgreen C, Larsen FS, Herzog TM, Knudsen GM, Boesgaard S, Aldershvile J. Autoregulation of cerebral blood flow in patients resuscitated from cardiac arrest. *Stroke.* 2001;32:128–132.
48. Nishizawa H, Kudoh I. Cerebral autoregulation is impaired in patients resuscitated after cardiac arrest. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1996;40:1149–1153.
49. Leonov Y, Sterz F, Safar P, Johnson DW, Tisherman SA, Oku K. Hypertension with hemodilution prevents multifocal cerebral hypoperfusion after cardiac arrest in dogs. *Stroke.* 1992;23:45–53.
50. Müllner M, Sterz F, Binder M, Hellwagner K, Meron G, Herkner H, Laggner AN. Arterial blood pressure after human cardiac arrest and neurological recovery. *Stroke.* 1996;27:59–62.
51. Vereczki V, Martin E, Rosenthal RE, Hof PR, Hoffman GE, Fiskum G. Normoxic resuscitation after cardiac arrest protects against hippocampal oxidative stress, metabolic dysfunction, and neuronal death. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2006;26:821–835.
52. Richards EM, Fiskum G, Rosenthal RE, Hopkins I, McKenna MC. Hyperoxic reperfusion after global ischemia decreases hippocampal energy metabolism. *Stroke.* 2007;38:1578–1584.
53. Beckstead JE, Tweed WA, Lee J, MacKeen WL. Cerebral blood flow and metabolism in man following cardiac arrest. *Stroke.* 1978;9:569–573.
54. Schaafsma A, de Jong BM, Bams JL, Haaxma-Reiche H, Pruijm J, Zijlstra JG. Cerebral perfusion and metabolism in resuscitated patients with severe post-hypoxic encephalopathy. *J Neurol Sci.* 2003;210:23–30.
55. Buunk G, van der Hoeven JG, Frölich M, Meinders AE. Cerebral vasoconstriction in comatose patients resuscitated from a cardiac arrest? *Intensive Care Med.* 1996;22:1191–1196.
56. Forsman M, Aarseth HP, Nordby HK, Skulberg A, Steen PA. Effects of nimodipine on cerebral blood flow and cerebrospinal fluid pressure after cardiac arrest: correlation with neurologic outcome. *Anesth Analg.* 1989;68:436–443.
57. Michenfelder JD, Milde JH. Postischemic canine cerebral blood flow appears to be determined by cerebral metabolic needs. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1990;10:71–76.
58. Oku K, Kuboyama K, Safar P, Obrist W, Sterz F, Leonov Y, Tisherman SA. Cerebral and systemic arteriovenous oxygen monitoring after cardiac arrest: inadequate cerebral oxygen delivery. *Resuscitation.* 1994;27:141–152.
59. Sakabe T, Tateishi A, Miyauchi Y, Maekawa T, Matsumoto M, Tsutsui T, Takeshita H. Intracranial pressure following cardiopulmonary resuscitation. *Intensive Care Med.* 1987;13:256–259.
60. Morimoto Y, Kemmotsu O, Kitami K, Matsubara I, Tedo I. Acute brain swelling after out-of-hospital cardiac arrest: pathogenesis and outcome. *Crit Care Med.* 1993;21:104–110.
61. Torbey MT, Selim M, Knorr J, Bigelow C, Recht L. Quantitative analysis of the loss of distinction between gray and white matter in comatose patients after cardiac arrest. *Stroke.* 2000;31:2163–2167.
62. Iida K, Satoh H, Arita K, Nakahara T, Kurisu K, Ohtani M. Delayed hyperemia causing intracranial hypertension after cardiopulmonary resuscitation. *Crit Care Med.* 1997;25:971–976.
63. Takasu A, Saitoh A, Kaneko N, Sakamoto T, Okada Y. Hyperthermia: is it an ominous sign after cardiac arrest? *Resuscitation.* 2001;49:273–277.
64. Zeiner A, Holzer M, Sterz F, Schörkhuber W, Eisenburger P, Havel C, Kliegel A, Laggner AN. Hyperthermia after cardiac arrest is associated with an unfavorable neurologic outcome. *Arch Intern Med.* 2001;161:2007–2012.
65. Longstreth WT Jr, Inui TS. High blood glucose level on hospital admission and poor neurological recovery after cardiac arrest. *Ann Neurol.* 1984;15:59–63.
66. Müllner M, Sterz F, Binder M, Schreiber W, Deimel A, Laggner AN. Blood glucose concentration after cardiopulmonary resuscitation influences functional neurological recovery in human cardiac arrest survivors. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1997;17:430–436.
67. Skrifvars MB, Pettilä V, Rosenberg PH, Castrén M. A multiple logistic regression analysis of in-hospital factors related to survival at six months in patients resuscitated from out-of-hospital ventricular fibrillation. *Resuscitation.* 2003;59:319–328.
68. Longstreth WT Jr, Diehr P, Inui TS. Prediction of awakening after out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med.* 1983;308:1378–1382.
69. Longstreth WT Jr, Copass MK, Dennis LK, Rauch-Matthews ME, Stark MS, Cobb LA. Intravenous glucose after out-of-hospital cardiopulmonary arrest: a community-based randomized trial. *Neurology.* 1993;43:2534–2541.
70. Calle PA, Buylaert WA, Vanhaute OA; the Cerebral Resuscitation Study Group. Glycemia in the post-resuscitation period. *Resuscitation.* 1989;17(suppl):S181–S188.
71. Pulsinelli WA, Waldman S, Rawlinson D, Plum F. Moderate hyperglycemia augments ischemic brain damage: a neuropathologic study in the rat. *Neurology.* 1982;32:1239–1246.
72. Auer RN. Insulin, blood glucose levels, and ischemic brain damage. *Neurology.* 1998;51(suppl 3):S39–S43.
73. Katz LM, Wang Y, Ebmeyer U, Radovsky A, Safar P. Glucose plus insulin infusion improves cerebral outcome after asphyxial cardiac arrest. *Neuroreport.* 1998;9:3363–3367.
74. Wass CT, Scheithauer BW, Bronk JT, Wilson RM, Lanier WL. Insulin treatment of corticosteroid-associated hyperglycemia and its effect on outcome after forebrain ischemia in rats. *Anesthesiology.* 1996;84:644–651.
75. Krumholz A, Stern BJ, Weiss HD. Outcome from coma after cardiopulmonary resuscitation: relation to seizures and myoclonus. *Neurology.* 1988;38:401–405.
76. Levy DE, Caronna JJ, Singer BH, Lapinski RH, Frydman H, Plum F. Predicting outcome from hypoxic-ischemic coma. *JAMA.* 1985;253:1420–1426.
77. Puschwald G, Fertl E, Faltl M, Auff E. Neurological rehabilitation of severely disabled cardiac arrest survivors, part II: life situation of patients and families after treatment. *Resuscitation.* 2000;47:241–248.
78. de Vos R, de Haes HC, Koster RW, de Haan RJ. Quality of survival after cardiopulmonary resuscitation. *Arch Intern Med.* 1999;159:249–254.
79. van Alem AP, de Vos R, Schmand B, Koster RW. Cognitive impairment in survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *Am Heart J.* 2004;148:416–421.
80. Bass E. Cardiopulmonary arrest: pathophysiology and neurologic complications. *Ann Intern Med.* 1985;103(pt 1):920–927.
81. Groswasser Z, Cohen M, Costeff H. Rehabilitation outcome after anoxic brain damage. *Arch Phys Med Rehabil.* 1989;70:186–188.
82. Fertl E, Vass K, Sterz F, Gabriel H, Auff E. Neurological rehabilitation of severely disabled cardiac arrest survivors, part I: course of post-acute inpatient treatment. *Resuscitation.* 2000;47:231–239.
83. Caviness JN, Brown P. Myoclonus: current concepts and recent advances. *Lancet Neurol.* 2004;3:598–607.
84. Schiff ND, Plum F. The role of arousal and “gating” systems in the neurology of impaired consciousness. *J Clin Neurophysiol.* 2000;17:438–452.
85. Plum F, Posner JB. *The Diagnosis of Coma and Stupor.* 3rd ed. Philadelphia, Pa: Davis; 1980.
86. Moruzzi G, Magoun HW. Brain stem reticular formation and activation of the EEG: 1949. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 1995;7:251–267.
87. Parvizi J, Damasio AR. Neuroanatomical correlates of brainstem coma. *Brain.* 2003;126(pt 7):1524–1536.
88. Stevens RD, Bhardwaj A. Approach to the comatose patient. *Crit Care Med.* 2006;34:31–41.
89. Young GB, Pigott SE. Neurobiological basis of consciousness. *Arch Neurol.* 1999;56:153–157.
90. Bricolo A, Turazzi S, Feriotti G. Prolonged posttraumatic unconsciousness: therapeutic assets and liabilities. *J Neurosurg.* 1980;52:625–634.

91. Levy DE, Knill-Jones RP, Plum F. The vegetative state and its prognosis following nontraumatic coma. *Ann N Y Acad Sci.* 1978;315:293–306.
92. The Multi-Society Task Force on PVS. Medical aspects of the persistent vegetative state: first of two parts. *N Engl J Med.* 1994;330:1499–1508.
93. Giacino JT, Ashwal S, Childs N, Cranford R, Jennett B, Katz DI, Kelly JP, Rosenberg JH, Whyte J, Zafonte RD, Zasler ND. The minimally conscious state: definition and diagnostic criteria. *Neurology.* 2002;58:349–353.
94. Roine RO, Kajaste S, Kaste M. Neuropsychological sequelae of cardiac arrest. *JAMA.* 1993;269:237–242.
95. Khot S, Tirschwell DL. Long-term neurological complications after hypoxic-ischemic encephalopathy. *Semin Neurol.* 2006;26:422–431.
96. Herlitz J, Ekström L, Wennerblom B, Axelsson A, Bång A, Holmberg S. Hospital mortality after out-of-hospital cardiac arrest among patients found in ventricular fibrillation. *Resuscitation.* 1995;29:11–21.
97. Laurent I, Monchi M, Chiche JD, Joly LM, Spaulding C, Bourgeois B, Cariou A, Rozenberg A, Carli P, Weber S, Dhainaut JF. Reversible myocardial dysfunction in survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:2110–2116.
98. Huang L, Weil MH, Tang W, Sun S, Wang J. Comparison between dobutamine and levosimendan for management of postresuscitation myocardial dysfunction. *Crit Care Med.* 2005;33:487–491.
99. Ruiz-Bailén M, Aguayo de Hoyos E, Ruiz-Navarro S, Díaz-Castellanos MA, Rucabado-Aguilar L, Gómez-Jiménez FJ, Martínez-Escobar S, Moreno RM, Fierro-Rosón J. Reversible myocardial dysfunction after cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation.* 2005;66:175–181.
100. Cerchiari EL, Safar P, Klein E, Cantadore R, Pinsky M. Cardiovascular function and neurologic outcome after cardiac arrest in dogs: the cardiovascular post-resuscitation syndrome. *Resuscitation.* 1993;25:9–33.
101. Kern KB, Hilwig RW, Berg RA, Rhee KH, Sanders AB, Otto CW, Ewy GA. Postresuscitation left ventricular systolic and diastolic dysfunction: treatment with dobutamine. *Circulation.* 1997;95:2610–2613.
102. Kern KB, Hilwig RW, Rhee KH, Berg RA. Myocardial dysfunction after resuscitation from cardiac arrest: an example of global myocardial stunning. *J Am Coll Cardiol.* 1996;28:232–240.
103. Rivers EP, Wortsman J, Rady MY, Blake HC, McGeorge FT, Buderer NM. The effect of the total cumulative epinephrine dose administered during human CPR on hemodynamic, oxygen transport, and utilization variables in the postresuscitation period. *Chest.* 1994;106:1499–1507.
104. Prengel AW, Lindner KH, Ensinger H, Grünert A. Plasma catecholamine concentrations after successful resuscitation in patients. *Crit Care Med.* 1992;20:609–614.
105. Rivers EP, Martin GB, Smithline H, Rady MY, Schultz CH, Goetting MG, Appleton TJ, Nowak RM. The clinical implications of continuous central venous oxygen saturation during human CPR. *Ann Emerg Med.* 1992;21:1094–1101.
106. Karimova A, Pinsky DJ. The endothelial response to oxygen deprivation: biology and clinical implications. *Intensive Care Med.* 2001;27:19–31.
107. Shoemaker WC, Appel PL, Kram HB. Role of oxygen debt in the development of organ failure sepsis, and death in high-risk surgical patients. *Chest.* 1992;102:208–215.
108. Shoemaker WC, Appel PL, Kram HB. Tissue oxygen debt as a determinant of lethal and nonlethal postoperative organ failure. *Crit Care Med.* 1988;16:1117–1120.
109. Cerchiari EL, Safar P, Klein E, Diven W. Visceral, hematologic and bacteriologic changes and neurologic outcome after cardiac arrest in dogs: the visceral post-resuscitation syndrome. *Resuscitation.* 1993;25:119–136.
110. Adams JA. Endothelium and cardiopulmonary resuscitation. *Crit Care Med.* 2006;34(12 suppl):S458–S465.
111. Esmon CT. Coagulation and inflammation. *J Endotoxin Res.* 2003;9:192–198.
112. Adrie C, Adib-Conquy M, Laurent I, Monchi M, Vinsonneau C, Fitting C, Fraisse F, Dinh-Xuan AT, Carli P, Spaulding C, Dhainaut JF, Cavaillon JM. Successful cardiopulmonary resuscitation after cardiac arrest as a “sepsis-like” syndrome. *Circulation.* 2002;106:562–568.
113. Adrie C, Laurent I, Monchi M, Cariou A, Dhainaut JF, Spaulding C. Postresuscitation disease after cardiac arrest: a sepsis-like syndrome? *Curr Opin Crit Care.* 2004;10:208–212.
114. Gando S, Nanzaki S, Morimoto Y, Kobayashi S, Kemmotsu O. Out-of-hospital cardiac arrest increases soluble vascular endothelial adhesion molecules and neutrophil elastase associated with endothelial injury. *Intensive Care Med.* 2000;26:38–44.
115. Geppert A, Zorn G, Karth GD, Haumer M, Gwechenberger M, Koller-Strametz J, Heinz G, Huber K, Siostrzonek P. Soluble selectins and the systemic inflammatory response syndrome after successful cardiopulmonary resuscitation. *Crit Care Med.* 2000;28:2360–2365.
116. Cavaillon JM, Adrie C, Adib-Conquy M. Endotoxin tolerance: is there a clinical relevance? *J Endotoxin Res.* 2003;9:101–107.
117. Böttiger BW, Motsch J, Böhrrer H, Böker T, Aulmann M, Nawroth PP, Martin E. Activation of blood coagulation after cardiac arrest is not balanced adequately by activation of endogenous fibrinolysis. *Circulation.* 1995;92:2572–2578.
118. Adrie C, Monchi M, Laurent I, Um S, Yan SB, Thuong M, Cariou A, Charpentier J, Dhainaut JF. Coagulopathy after successful cardiopulmonary resuscitation following cardiac arrest: implication of the protein C anticoagulant pathway. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:21–28.
119. Hékimian G, Baugnon T, Thuong M, Monchi M, Dabbane H, Jaby D, Rhaoui A, Laurent I, Moret G, Fraisse F, Adrie C. Cortisol levels and adrenal reserve after successful cardiac arrest resuscitation. *Shock.* 2004;22:116–119.
120. Schultz CH, Rivers EP, Feldkamp CS, Goad EG, Smithline HA, Martin GB, Fath JJ, Wortsman J, Nowak RM. A characterization of hypothalamic-pituitary-adrenal axis function during and after human cardiac arrest. *Crit Care Med.* 1993;21:1339–1347.
121. Bulut S, Aengevaeren WR, Luijten HJ, Verheugt FW. Successful out-of-hospital cardiopulmonary resuscitation: what is the optimal in-hospital treatment strategy? *Resuscitation.* 2000;47:155–161.
122. Engdahl J, Abrahamsson P, Bång A, Lindqvist J, Karlsson T, Herlitz J. Is hospital care of major importance for outcome after out-of-hospital cardiac arrest? Experience acquired from patients with out-of-hospital cardiac arrest resuscitated by the same Emergency Medical Service and admitted to one of two hospitals over a 16-year period in the municipality of Göteborg. *Resuscitation.* 2000;43:201–211.
123. Spaulding CM, Joly LM, Rosenberg A, Monchi M, Weber SN, Dhainaut JF, Carli P. Immediate coronary angiography in survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med.* 1997;336:1629–1633.
124. Lai CS, Hostler D, D’Cruz BJ, Callaway CW. Prevalence of troponin-T elevation during out-of-hospital cardiac arrest. *Am J Cardiol.* 2004;93:754–756.
125. Müllner M, Hirschl MM, Herkner H, Sterz F, Leitha T, Exner M, Binder M, Laggner AN. Creatine kinase-MB fraction and cardiac troponin T to diagnose acute myocardial infarction after cardiopulmonary resuscitation. *J Am Coll Cardiol.* 1996;28:1220–1225.
126. Sandler DA, Martin JF. Autopsy proven pulmonary embolism in hospital patients: are we detecting enough deep vein thrombosis? *J R Soc Med.* 1989;82:203–205.
127. Courtney DM, Kline JA. Prospective use of a clinical decision rule to identify pulmonary embolism as likely cause of outpatient cardiac arrest. *Resuscitation.* 2005;65:57–64.
128. Kuusma M, Alaspää A. Out-of-hospital cardiac arrests of non-cardiac origin: epidemiology and outcome. *Eur Heart J.* 1997;18:1122–1128.
129. Kürkciyan I, Meron G, Sterz F, Janata K, Domanovits H, Holzner M, Berzlanovich A, Bankl HC, Laggner AN. Pulmonary embolism as a cause of cardiac arrest: presentation and outcome. *Arch Intern Med.* 2000;160:1529–1535.
130. Ornato JP, Ryschon TW, Gonzalez ER, Bredthauer JL. Rapid change in pulmonary vascular hemodynamics with pulmonary edema during cardiopulmonary resuscitation. *Am J Emerg Med.* 1985;3:137–142.
131. Vaagenes P, Safar P, Moossy J, Rao G, Diven W, Ravi C, Arfors K. Asphyxiation versus ventricular fibrillation cardiac arrest in dogs: differences in cerebral resuscitation effects: a preliminary study. *Resuscitation.* 1997;35:41–52.
132. Busch M, Soreide E, Lossius HM, Lexow K, Dickstein K. Rapid implementation of therapeutic hypothermia in comatose out-of-hospital cardiac arrest survivors. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2006;50:1277–1283.
133. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovich M; Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med.* 2001;345:1368–1377.
134. Pölonen P, Ruokonen E, Hippeläinen M, Pöyhönen M, Takala J. A prospective, randomized study of goal-oriented hemodynamic therapy in cardiac surgical patients. *Anesth Analg.* 2000;90:1052–1059.
135. Pearce R, Dawson D, Fawcett J, Rhodes A, Grounds RM, Bennett ED. Early goal-directed therapy after major surgery reduces complications and duration of hospital stay: a randomised, controlled trial [ISRCTN38797445]. *Crit Care.* 2005;9:R687–R693.

136. Shaffner DH, Eleff SM, Brambrink AM, Sugimoto H, Izuta M, Koehler RC, Traystman RJ. Effect of arrest time and cerebral perfusion pressure during cardiopulmonary resuscitation on cerebral blood flow, metabolism, adenosine triphosphate recovery, and pH in dogs. *Crit Care Med*. 1999;27:1335–1342.
137. Krep H, Breil M, Sinn D, Hagendorff A, Hoeft A, Fischer M. Effects of hypertonic versus isotonic infusion therapy on regional cerebral blood flow after experimental cardiac arrest cardiopulmonary resuscitation in pigs. *Resuscitation*. 2004;63:73–83.
138. Breil M, Krep H, Sinn D, Hagendorff A, Dahmen A, Eichelkraut W, Hoeft A, Fischer M. Hypertonic saline improves myocardial blood flow during CPR, but is not enhanced further by the addition of hydroxy ethyl starch. *Resuscitation*. 2003;56:307–317.
139. Rivers EP, Rady MY, Martin GB, Fenn NM, Smithline HA, Alexander ME, Nowak RM. Venous hyperoxia after cardiac arrest: characterization of a defect in systemic oxygen utilization. *Chest*. 1992;102:1787–1793.
140. Kliegel A, Losert H, Sterz F, Holzer M, Zeiner A, Havel C, Lagner AN. Serial lactate determinations for prediction of outcome after cardiac arrest. *Medicine (Baltimore)*. 2004;83:274–279.
141. Donnino MW, Miller J, Goyal N, Loomba M, Sankey SS, Dolcourt B, Sherwin R, Otero R, Wira C. Effective lactate clearance is associated with improved outcome in post-cardiac arrest patients. *Resuscitation*. 2007;75:229–234.
142. McIntyre LA, Fergusson DA, Hutchison JS, Pagliarello G, Marshall JC, Yetisir E, Hare GM, Hébert PC. Effect of a liberal versus restrictive transfusion strategy on mortality in patients with moderate to severe head injury. *Neurocrit Care*. 2006;5:4–9.
143. Zwemer CF, Whitesall SE, D'Alecy LG. Cardiopulmonary-cerebral resuscitation with 100% oxygen exacerbates neurological dysfunction following nine minutes of normothermic cardiac arrest in dogs [published correction appears in *Resuscitation*. 1994;27:267]. *Resuscitation*. 1994;27:159–170.
144. Liu Y, Rosenthal RE, Haywood Y, Miljkovic-Lolic M, Vanderhoek JY, Fiskum G. Normoxic ventilation after cardiac arrest reduces oxidation of brain lipids and improves neurological outcome. *Stroke*. 1998;29:1679–1686.
145. Balan IS, Fiskum G, Hazelton J, Cotto-Cumba C, Rosenthal RE. Oximetry-guided reoxygenation improves neurological outcome after experimental cardiac arrest. *Stroke*. 2006;37:3008–3013.
146. Roine RO, Launes J, Nikkinen P, Lindroth L, Kaste M. Regional cerebral blood flow after human cardiac arrest: a hexamethylpropyleneamine oxime single photon emission computed tomographic study. *Arch Neurol*. 1991;48:625–629.
147. Buunk G, van der Hoeven JG, Meinders AE. Cerebrovascular reactivity in comatose patients resuscitated from a cardiac arrest. *Stroke*. 1997;28:1569–1573.
148. Muizelaar JP, Marmarou A, Ward JD, Kontos HA, Choi SC, Becker DP, Gruemer H, Young HF. Adverse effects of prolonged hyperventilation in patients with severe head injury: a randomized clinical trial. *J Neurosurg*. 1991;75:731–739.
149. Steiner LA, Balestreri M, Johnston AJ, Czosnyka M, Coles JP, Chatfield DA, Smielewski P, Pickard JD, Menon DK. Sustained moderate reductions in arterial CO₂ after brain trauma time-course of cerebral blood flow velocity and intracranial pressure. *Intensive Care Med*. 2004;30:2180–2187.
150. Coles JP, Fryer TD, Coleman MR, Smielewski P, Gupta AK, Minhas PS, Aigbirio F, Chatfield DA, Williams GB, Boniface S, Carpenter TA, Clark JC, Pickard JD, Menon DK. Hyperventilation following head injury: effect on ischemic burden and cerebral oxidative metabolism. *Crit Care Med*. 2007;35:568–578.
151. Aufderheide TP, Sigurdsson G, Pirrallo RG, Yannopoulos D, McKnite S, von Briesen C, Sparks CW, Conrad CJ, Provo TA, Lurie KG. Hyperventilation-induced hypotension during cardiopulmonary resuscitation. *Circulation*. 2004;109:1960–1965.
152. Aufderheide TP, Lurie KG. Death by hyperventilation: a common and life-threatening problem during cardiopulmonary resuscitation. *Crit Care Med*. 2004;32(suppl):S345–S351.
153. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2000;342:1301–1308.
154. Plötz FB, Slutsky AS, van Vught AJ, Heijnen CJ. Ventilator-induced lung injury and multiple system organ failure: a critical review of facts and hypotheses. *Intensive Care Med*. 2004;30:1865–1872.
155. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, Reinhart K, Angus DC, Brun-Buisson C, Beale R, Calandra T, Dhainaut JF, Gerlach H, Harvey M, Marini JJ, Marshall J, Ranieri M, Ramsay G, Sevransky J, Thompson BT, Townsend S, Vender JS, Zimmerman JL, Vincent JL; International Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee; American Association of Critical-Care Nurses; American College of Chest Physicians; American College of Emergency Physicians; Canadian Critical Care Society; European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; European Society of Intensive Care Medicine; European Respiratory Society; International Sepsis Forum; Japanese Association for Acute Medicine; Japanese Society of Intensive Care Medicine; Society of Critical Care Medicine; Society of Hospital Medicine; Surgical Infection Society; World Federation of Societies of Intensive and Critical Care Medicine. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008 [published correction appears in *Crit Care Med*. 2008;36:1394–1396]. *Crit Care Med*. 2008;36:296–327.
156. Gazmuri RJ, Weil MH, Bisera J, Tang W, Fukui M, McKee D. Myocardial dysfunction after successful resuscitation from cardiac arrest. *Crit Care Med*. 1996;24:992–1000.
157. Vasquez A, Kern KB, Hilwig RW, Heidenreich J, Berg RA, Ewy GA. Optimal dosing of dobutamine for treating post-resuscitation left ventricular dysfunction. *Resuscitation*. 2004;61:199–207.
158. Massetti M, Tasle M, Le Page O, Deredec R, Babatasi G, Buklas D, Thuaudet S, Charbonneau P, Hamon M, Grolier G, Gerard JL, Khayat A. Back from irreversibility: extracorporeal life support for prolonged cardiac arrest. *Ann Thorac Surg*. 2005;79:178–183.
159. Kurusz M, Zwischenberger JB. Percutaneous cardiopulmonary bypass for cardiac emergencies. *Perfusion*. 2002;17:269–277.
160. Hovdenes J, Laake JH, Aaberge L, Haugaa H, Bugge JF. Therapeutic hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest: experiences with patients treated with percutaneous coronary intervention and cardiogenic shock. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2007;51:137–142.
161. Sung K, Lee YT, Park PW, Park KH, Jun TG, Yang JH, Ha YK. Improved survival after cardiac arrest using emergent autoprimer percutaneous cardiopulmonary support. *Ann Thorac Surg*. 2006;82:651–656.
162. Nichol G, Karmy-Jones R, Salerno C, Cantore L, Becker L. Systematic review of percutaneous cardiopulmonary bypass for cardiac arrest or cardiogenic shock states. *Resuscitation*. 2006;70:381–394.
163. Zheng ZJ, Croft JB, Giles WH, Mensah GA. Sudden cardiac death in the United States, 1989 to 1998. *Circulation*. 2001;104:2158–2163.
164. Pell JP, Sirel JM, Marsden AK, Ford I, Walker NL, Cobbe SM. Presentation, management, and outcome of out of hospital cardiopulmonary arrest: comparison by underlying aetiology. *Heart*. 2003;89:839–842.
165. Huikuri HV, Castellanos A, Myerburg RJ. Sudden death due to cardiac arrhythmias. *N Engl J Med*. 2001;345:1473–1482.
166. Davies MJ, Thomas A. Thrombosis and acute coronary-artery lesions in sudden cardiac ischemic death. *N Engl J Med*. 1984;310:1137–1140.
167. Zipes DP, Wellens HJJ. Sudden cardiac death. *Circulation*. 1998;98:2334–2351.
168. Bendz B, Eritsland J, Nakstad AR, Brekke M, Klow NE, Steen PA, Mangschau A. Long-term prognosis after out-of-hospital cardiac arrest and primary percutaneous coronary intervention. *Resuscitation*. 2004;63:49–53.
169. Keelan PC, Bunch TJ, White RD, Packer DL, Holmes DR Jr. Early direct coronary angioplasty in survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *Am J Cardiol*. 2003;91:1461–1463, A6.
170. Quintero-Moran B, Moreno R, Villarreal S, Perez-Vizcayno MJ, Hernandez R, Conde C, Vazquez P, Alfonso F, Bañuelos C, Escaned J, Fernandez-Ortiz A, Azcona L, Macaya C. Percutaneous coronary intervention for cardiac arrest secondary to ST-elevation acute myocardial infarction: influence of immediate paramedical/medical assistance on clinical outcome. *J Invasive Cardiol*. 2006;18:269–272.
171. Garot P, Lefevre T, Eltchaninoff H, Morice MC, Tamion F, Abry B, Lesault PF, Le Tarnec JY, Pouges C, Margenet A, Monchi M, Laurent I, Dumas P, Garot J, Louvard Y. Six-month outcome of emergency percutaneous coronary intervention in resuscitated patients after cardiac arrest complicating ST-elevation myocardial infarction. *Circulation*. 2007;115:1354–1362.
172. Nagao K, Hayashi N, Kanmatsuse K, Arima K, Ohtsuki J, Kikushima K, Watanabe I. Cardiopulmonary cerebral resuscitation using emergency cardiopulmonary bypass, coronary reperfusion therapy and mild hypothermia in patients with cardiac arrest outside the hospital. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36:776–783.

173. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Hand M, Hochman JS, Krumholz HM, Kushner FG, Lamas GA, Mullany CJ, Ornato JP, Pearle DL, Sloan MA, Smith SC Jr; American College of Cardiology; American Heart Association; Canadian Cardiovascular Society. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 1999 guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction) [published correction appears in *J Am Coll Cardiol*. 2005; 45:1376]. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:671-719.
174. Richling N, Herkner H, Holzer M, Riedmueller E, Sterz F, Schreiber W. Thrombolytic therapy vs primary percutaneous intervention after ventricular fibrillation cardiac arrest due to acute ST-segment elevation myocardial infarction and its effect on outcome. *Am J Emerg Med*. 2007;25:545-550.
175. Schreiber W, Gabriel D, Sterz F, Muellner M, Kuerkciyan I, Holzer M, Laggner AN. Thrombolytic therapy after cardiac arrest and its effect on neurological outcome. *Resuscitation*. 2002;52:63-69.
176. Kurkciyan I, Meron G, Sterz F, Müllner M, Tobler K, Domanovits H, Schreiber W, Bankl HC, Laggner AN. Major bleeding complications after cardiopulmonary resuscitation: impact of thrombolytic treatment. *J Intern Med*. 2003;253:128-135.
177. Nolan JP, Morley PT, Vanden Hoek TL, Hickey RW; Advancement Life Support Task Force of the International Liaison Committee on Resuscitation. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest: an advisory statement by the Advanced Life Support Task Force of the International Liaison Committee on Resuscitation. *Resuscitation*. 2003;57:231-235.
178. Soar J, Nolan JP. Mild hypothermia for post cardiac arrest syndrome. *BMJ*. 2007;335:459-460.
179. Holzer M, Bernard SA, Hachimi-Idrissi S, Roine RO, Sterz F, Müllner M; Collaborative Group on Induced Hypothermia for Neuroprotection After Cardiac Arrest. Hypothermia for neuroprotection after cardiac arrest: systematic review and individual patient data meta-analysis. *Crit Care Med*. 2005;33:414-418.
180. Bernard SA, Jones BM, Horne MK. Clinical trial of induced hypothermia in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *Ann Emerg Med*. 1997;30:146-153.
181. Arrich J; European Resuscitation Council Hypothermia After Cardiac Arrest Registry Study Group. Clinical application of mild therapeutic hypothermia after cardiac arrest. *Crit Care Med*. 2007;35:1041-1047.
182. Holzer M, Müllner M, Sterz F, Robak O, Kliegel A, Losert H, Sodeck G, Uray T, Zeiner A, Laggner AN. Efficacy and safety of endovascular cooling after cardiac arrest: cohort study and Bayesian approach. *Stroke*. 2006;37:1792-1797.
183. Kuboyama K, Safar P, Radovsky A, Tisherman SA, Stezoski SW, Alexander H. Delay in cooling negates the beneficial effect of mild resuscitative cerebral hypothermia after cardiac arrest in dogs: a prospective, randomized study. *Crit Care Med*. 1993;21:1348-1358.
184. Abella BS, Zhao D, Alvarado J, Hamann K, Vanden Hoek TL, Becker LB. Intra-arrest cooling improves outcomes in a murine cardiac arrest model. *Circulation*. 2004;109:2786-2791.
185. Hicks SD, DeFranco DB, Callaway CW. Hypothermia during reperfusion after asphyxial cardiac arrest improves functional recovery and selectively alters stress-induced protein expression. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2000;20:520-530.
186. Colbourne F, Sutherland GR, Auer RN. Electron microscopic evidence against apoptosis as the mechanism of neuronal death in global ischemia. *J Neurosci*. 1999;19:4200-4210.
187. Kliegel A, Losert H, Sterz F, Kliegel M, Holzer M, Uray T, Domanovits H. Cold simple intravenous infusions preceding special endovascular cooling for faster induction of mild hypothermia after cardiac arrest: a feasibility study. *Resuscitation*. 2005;64:347-351.
188. Bernard S, Buist M, Monteiro O, Smith K. Induced hypothermia using large volume, ice-cold intravenous fluid in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest: a preliminary report. *Resuscitation*. 2003;56:9-13.
189. Virkkunen I, Yli-Hankala A, Silvast T. Induction of therapeutic hypothermia after cardiac arrest in prehospital patients using ice-cold Ringer's solution: a pilot study. *Resuscitation*. 2004;62:299-302.
190. Kim F, Olsufka M, Longstreth WT Jr, Maynard C, Carlom D, Deem S, Kudenchuk P, Copass MK, Cobb LA. Pilot randomized clinical trial of prehospital induction of mild hypothermia in out-of-hospital cardiac arrest patients with a rapid infusion of 4°C normal saline. *Circulation*. 2007;115:3064-3070.
191. Polderman KH, Rijnsburger ER, Peerdeman SM, Girbes AR. Induction of hypothermia in patients with various types of neurologic injury with use of large volumes of ice-cold intravenous fluid. *Crit Care Med*. 2005;33:2744-2751.
192. Haugk M, Sterz F, Grassberger M, Uray T, Kliegel A, Janata A, Richling N, Herkner H, Laggner AN. Feasibility and efficacy of a new non-invasive surface cooling device in post-resuscitation intensive care medicine. *Resuscitation*. 2007;75:76-81.
193. Merchant RM, Abella BS, Peberdy MA, Soar J, Ong ME, Schmidt GA, Becker LB, Vanden Hoek TL. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest: unintentional overcooling is common using ice packs and conventional cooling blankets. *Crit Care Med*. 2006;34(suppl):S490-S494.
194. Kliegel A, Janata A, Wandaller C, Uray T, Spiel A, Losert H, Kliegel M, Holzer M, Haugk M, Sterz F, Laggner AN. Cold infusions alone are effective for induction of therapeutic hypothermia but do not keep patients cool after cardiac arrest. *Resuscitation*. 2007;73:46-53.
195. Polderman KH. Application of therapeutic hypothermia in the intensive care unit: opportunities and pitfalls of a promising treatment modality, part 2: practical aspects and side effects. *Intensive Care Med*. 2004;30:757-769.
196. Mahmood MA, Zweifler RM. Progress in shivering control. *J Neurol Sci*. 2007;261:47-54.
197. Polderman KH, Peerdeman SM, Girbes AR. Hypophosphatemia and hypomagnesemia induced by cooling in patients with severe head injury. *J Neurosurg*. 2001;94:697-705.
198. Sessler DI. Complications and treatment of mild hypothermia. *Anesthesiology*. 2001;95:531-543.
199. Tortorici MA, Kochanek PM, Poloyac SM. Effects of hypothermia on drug disposition, metabolism, and response: a focus of hypothermia-mediated alterations on the cytochrome P450 enzyme system. *Crit Care Med*. 2007;35:2196-2204.
200. Wadhwa A, Sengupta P, Durrani J, Akca O, Lenhardt R, Sessler DI, Doufas AG. Magnesium sulphate only slightly reduces the shivering threshold in humans. *Br J Anaesth*. 2005;94:756-762.
201. Zweifler RM, Voorhees ME, Mahmood MA, Parnell M. Magnesium sulfate increases the rate of hypothermia via surface cooling and improves comfort. *Stroke*. 2004;35:2331-2334.
202. Zhu H, Meloni BP, Moore SR, Majda BT, Knuckey NW. Intravenous administration of magnesium is only neuroprotective following transient global ischemia when present with post-ischemic mild hypothermia. *Brain Res*. 2004;1014:53-60.
203. Cheng C, Matsukawa T, Sessler DI, Ozaki M, Kurz A, Merrifield B, Lin H, Olofsson P. Increasing mean skin temperature linearly reduces the core-temperature thresholds for vasoconstriction and shivering in humans. *Anesthesiology*. 1995;82:1160-1168.
204. Guluma KZ, Hemmen TM, Olsen SE, Rapp KS, Lyden PD. A trial of therapeutic hypothermia via endovascular approach in awake patients with acute ischemic stroke: methodology. *Acad Emerg Med*. 2006;13:820-827.
205. Takino M, Okada Y. Hyperthermia following cardiopulmonary resuscitation. *Intensive Care Med*. 1991;17:419-420.
206. Hickey RW, Kochanek PM, Ferimer H, Alexander HL, Garman RH, Graham SH. Induced hyperthermia exacerbates neurologic neuronal histologic damage after asphyxial cardiac arrest in rats. *Crit Care Med*. 2003;31:531-535.
207. Ely EW, Truman B, Shintani A, Thomason JW, Wheeler AP, Gordon S, Francis J, Speroff T, Gautam S, Margolin R, Sessler CN, Dittus RS, Bernard GR. Monitoring sedation status over time in ICU patients: reliability and validity of the Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS). *JAMA*. 2003;289:2983-2991.
208. De Jonghe B, Cook D, Appere-De-Vecchi C, Guyatt G, Meade M, Outin H. Using and understanding sedation scoring systems: a systematic review. *Intensive Care Med*. 2000;26:275-285.
209. Rundgren M, Rosén I, Friberg H. Amplitude-integrated EEG (aEEG) predicts outcome after cardiac arrest and induced hypothermia. *Intensive Care Med*. 2006;32:836-842.
210. Snyder BD, Hauser WA, Loewenson RB, Leppik IE, Ramirez-Lassepas M, Gumnit RJ. Neurologic prognosis after cardiopulmonary arrest, III: seizure activity. *Neurology*. 1980;30:1292-1297.
211. Zandbergen EG, Hijdra A, Koelman JH, Hart AA, Vos PE, Verbeek MM, de Haan RJ; PROPAC Study Group. Prediction of poor outcome within the first 3 days of postanoxic coma [published correction appears in *Neurology*. 2006;66:1133]. *Neurology*. 2006;66:62-68.

212. Ingvar M. Cerebral blood flow and metabolic rate during seizures: relationship to epileptic brain damage. *Ann NY Acad Sci.* 1986;462:194–206.
213. Ebmeyer U, Safar P, Radovsky A, Xiao F, Capone A, Tanigawa K, Stezoski SW. Thiopental combination treatments for cerebral resuscitation after prolonged cardiac arrest in dogs: exploratory outcome study. *Resuscitation.* 2000;45:119–131.
214. Imaizumi S, Kurosawa K, Kinouchi H, Yoshimoto T. Effect of phenytoin on cortical Na(+)-K(+)-ATPase activity in global ischemic rat brain. *J Neurotrauma.* 1995;12:231–234.
215. Taft WC, Clifton GL, Blair RE, DeLorenzo RJ. Phenytoin protects against ischemia-produced neuronal cell death. *Brain Res.* 1989;483:143–148.
216. Brain Resuscitation Clinical Trial I Study Group. Randomized clinical study of thiopental loading in comatose survivors of cardiac arrest. *N Engl J Med.* 1986;314:397–403.
217. Wijdicks EF. Propofol in myoclonus status epilepticus in comatose patients following cardiac resuscitation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2002;73:94–95.
218. Sunde K, Dunlop O, Rostrup M, Sandberg M, Sjøholm H, Jacobsen D. Determination of prognosis after cardiac arrest may be more difficult after introduction of therapeutic hypothermia. *Resuscitation.* 2006;69:29–32.
219. Hovland A, Nielsen EW, Klüver J, Salvesen R. EEG should be performed during induced hypothermia. *Resuscitation.* 2006;68:143–146.
220. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, Vlasselaers D, Ferdinande P, Lauwers P, Bouillon R. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med.* 2001;345:1359–1367.
221. Van den Berghe G, Schoonheydt K, Bex P, Bruyninckx F, Wouters PJ. Insulin therapy protects the central and peripheral nervous system of intensive care patients. *Neurology.* 2005;64:1348–1353.
222. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, Meersseman W, Wouters PJ, Milants I, Van Wijngaerden E, Bobbaers H, Bouillon R. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med.* 2006;354:449–461.
223. Oksanen T, Skrifvars MB, Varpula T, Kuitunen A, Pettilä V, Nurmi J, Castrén M. Strict versus moderate glucose control after resuscitation from ventricular fibrillation. *Intensive Care Med.* 2007;33:2093–2100.
224. Losert H, Sterz F, Roine RO, Holzer M, Martens P, Cerchiari E, Tiainen M, Müllner M, Laggner AN, Herkner H, Bischof MG. Strict normoglycaemic blood glucose levels in the therapeutic management of patients within 12h after cardiac arrest might not be necessary. *Resuscitation.* 2008;76:214–220.
225. Finney SJ, Zekveld C, Elia A, Evans TW. Glucose control and mortality in critically ill patients. *JAMA.* 2003;290:2041–2047.
226. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, Meier-Hellmann A, Ragaller M, Weiler N, Moerer O, Gruendling M, Oppert M, Grond S, Olthoff D, Jaschinski U, John S, Rossaint R, Welte T, Schaefer M, Kern P, Kuhnt E, Kiehntopf M, Hartog C, Natanson C, Loeffler M, Reinhart K; German Competence Network Sepsis (SepNet). Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med.* 2008;358:125–139.
227. Marik PE, Varon J. Intensive insulin therapy in the ICU: is it now time to jump off the bandwagon? *Resuscitation.* 2007;74:191–193.
228. Watkinson P, Barber VS, Young JD. Strict glucose control in the critically ill. *BMJ.* 2006;332:865–866.
229. Brain Resuscitation Clinical Trial II Study Group. A randomized clinical study of a calcium-entry blocker (lidoflazine) in the treatment of comatose survivors of cardiac arrest. *N Engl J Med.* 1991;324:1225–1231.
230. Longstreth WT Jr, Fahrenbruch CE, Olsufka M, Walsh TR, Copass MK, Cobb LA. Randomized clinical trial of magnesium, diazepam, or both after out-of-hospital cardiac arrest. *Neurology.* 2002;59:506–514.
231. Roine RO, Kaste M, Kinnunen A, Nikki P, Sarna S, Kajaste S. Nimodipine after resuscitation from out-of-hospital ventricular fibrillation: a placebo-controlled, double-blind, randomized trial. *JAMA.* 1990;264:3171–3177.
232. Fisher M, Hanley DF, Howard G, Jauch EC, Warach S; STAIR Group. Recommendations from the STAIR V meeting on acute stroke trials, technology and outcomes. *Stroke.* 2007;38:245–248.
233. Lees KR, Zivin JA, Ashwood T, Davalos A, Davis SM, Diener HC, Grotta J, Lyden P, Shuaib A, Hårdemark HG, Wasiewski WW; Stroke-Acute Ischemic NXY Treatment (SAINT I) Trial Investigators. NXY-059 for acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2006;354:588–600.
234. Warach S, Kaufman D, Chiu D, Devlin T, Luby M, Rashid A, Clayton L, Kaste M, Lees KR, Sacco R, Fisher M. Effect of the glycine antagonist gavestinel on cerebral infarcts in acute stroke patients, a randomized placebo-controlled trial: the GAIN MRI Substudy. *Cerebrovasc Dis.* 2006;21:106–111.
235. Clark WM, Williams BJ, Selzer KA, Zweifler RM, Sabounjian LA, Gammans RE. A randomized efficacy trial of citicoline in patients with acute ischemic stroke. *Stroke.* 1999;30:2592–2597.
236. Pene F, Hyvernat H, Mallet V, Cariou A, Carli P, Spaulding C, Dugue MA, Mira JP. Prognostic value of relative adrenal insufficiency after out-of-hospital cardiac arrest. *Intensive Care Med.* 2005;31:627–633.
237. Tsai MS, Huang CH, Chang WT, Chen WJ, Hsu CY, Hsieh CC, Yang CW, Chiang WC, Ma MH, Chen SC. The effect of hydrocortisone on the outcome of out-of-hospital cardiac arrest patients: a pilot study. *Am J Emerg Med.* 2007;25:318–325.
238. Meyer NJ, Hall JB. Relative adrenal insufficiency in the ICU: can we at least make the diagnosis? *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174:1282–1284.
239. Zeiner A, Sunder-Plassmann G, Sterz F, Holzer M, Losert H, Laggner AN, Müllner M. The effect of mild therapeutic hypothermia on renal function after cardiopulmonary resuscitation in men. *Resuscitation.* 2004;60:253–261.
240. Lameire N, Van Biesen W, Vanholder R. Acute renal failure. *Lancet.* 2005;365:417–430.
241. Rello J, Diaz E, Roque M, Vallés J. Risk factors for developing pneumonia within 48 hours of intubation. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159:1742–1746.
242. Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. *N Engl J Med.* 1997;337:1576–1583.
243. Connolly SJ, Gent M, Roberts RS, Dorian P, Roy D, Sheldon RS, Mitchell LB, Green MS, Klein GJ, O'Brien B. Canadian Implantable Defibrillator Study (CIDS): a randomized trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone. *Circulation.* 2000;101:1297–1302.
244. Connolly SJ, Hallstrom AP, Cappato R, Schron EB, Kuck KH, Zipes DP, Greene HL, Boczor S, Domanski M, Follmann D, Gent M, Roberts RS. Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials: AVID, CASH and CIDS studies: Antiarrhythmics vs Implantable Defibrillator study; Cardiac Arrest Study Hamburg; Canadian Implantable Defibrillator Study. *Eur Heart J.* 2000;21:2071–2078.
245. Kuck KH, Cappato R, Siebels J, Rüppel R. Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest: the Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). *Circulation.* 2000;102:748–754.
246. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Brown MW, Andrews ML; Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II Investigators. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med.* 2002;346:877–883.
247. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, Buxton AE, Chaitman B, Fromer M, Gregoratos G, Klein G, Moss AJ, Myerburg RJ, Priori SG, Quinones MA, Roden DM, Silka MJ, Tracy C, Smith SC Jr, Jacobs AK, Adams CD, Antman EM, Anderson JL, Hunt SA, Halperin JL, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B, Priori SG, Blanc JJ, Budaj A, Dean V, Deckers JW, Despres C, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Osterspey A, Tamargo JL, Zamorano JL; American College of Cardiology; American Heart Association Task Force; European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death). *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:e247–e346.
248. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, Domanski M, Troutman C, Anderson J, Johnson G, McNulty SE, Clapp-Channing N, Davidson-Ray LD, Fraulo ES, Fishbein DP, Luceri RM, Ip JH; Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) Investigators. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure [published correction appears in *N Engl J Med.* 2005;352:2146]. *N Engl J Med.* 2005;352:225–237.

249. Ezekowitz JA, Armstrong PW, McAlister FA. Implantable cardioverter defibrillators in primary and secondary prevention: a systematic review of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med.* 2003;138:445–452.
250. Goldberger Z, Lampert R. Implantable cardioverter-defibrillators: expanding indications and technologies. *JAMA.* 2006;295:809–818.
251. Gray WA, Capone RJ, Most AS. Unsuccessful emergency medical resuscitation: are continued efforts in the emergency department justified? *N Engl J Med.* 1991;325:1393–1398.
252. Hamel MB, Phillips R, Teno J, Davis RB, Goldman L, Lynn J, Desbiens N, Connors AF Jr, Tsevat J. Cost effectiveness of aggressive care for patients with nontraumatic coma. *Crit Care Med.* 2002;30:1191–1196.
253. Geocadin RG, Buitrago MM, Torbey MT, Chandra-Strobo N, Williams MA, Kaplan PW. Neurologic prognosis and withdrawal of life support after resuscitation from cardiac arrest. *Neurology.* 2006;67:105–108.
254. Wijdicks EF, Hijdra A, Young GB, Bassetti CL, Wiebe S; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice parameter: prediction of outcome in comatose survivors after cardiopulmonary resuscitation (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2006;67:203–210.
255. Booth CM, Boone RH, Tomlinson G, Detsky AS. Is this patient dead, vegetative, or severely neurologically impaired? Assessing outcome for comatose survivors of cardiac arrest. *JAMA.* 2004;291:870–879.
256. Zandbergen EG, de Haan RJ, Stoutenbeek CP, Koelman JH, Hijdra A. Systematic review of early prediction of poor outcome in anoxic-ischaemic coma. *Lancet.* 1998;352:1808–1812.
257. Sandroni C, Nolan J, Cavallaro F, Antonelli M. In-hospital cardiac arrest: incidence, prognosis and possible measures to improve survival. *Intensive Care Med.* 2007;33:237–245.
258. Skogvoll E, Isern E, Sangolt GK, Gisvold SE. In-hospital cardiopulmonary resuscitation: 5 years' incidence and survival according to the Utstein template. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1999;43:177–184.
259. Skrifvars MB, Castrén M, Aune S, Thoren AB, Nurmi J, Herlitz J. Variability in survival after in-hospital cardiac arrest depending on the hospital level of care. *Resuscitation.* 2007;73:73–81.
260. Rogove HJ, Safar P, Sutton-Tyrrell K, Abramson NS; Brain Resuscitation Clinical Trial I and II Study Groups. Old age does not negate good cerebral outcome after cardiopulmonary resuscitation: analyses from the brain resuscitation clinical trials. *Crit Care Med.* 1995;23:18–25.
261. Chu K, Swor R, Jackson R, Domeier R, Sadler E, Basse E, Zaleznak H, Gitlin J. Race and survival after out-of-hospital cardiac arrest in a suburban community. *Ann Emerg Med.* 1998;31:478–482.
262. Ebell MH, Smith M, Kruse JA, Drader-Wilcox J, Novak J. Effect of race on survival following in-hospital cardiopulmonary resuscitation. *J Fam Pract.* 1995;40:571–577.
263. Becker LB, Han BH, Meyer PM, Wright FA, Rhodes KV, Smith DW, Barrett J. Racial differences in the incidence of cardiac arrest and subsequent survival: the CPR Chicago Project. *N Engl J Med.* 1993;329:600–606.
264. De Groote P, Lamblin N, Mouquet F, Plichon D, McFadden E, Van Belle E, Bauters C. Impact of diabetes mellitus on long-term survival in patients with congestive heart failure. *Eur Heart J.* 2004;25:656–662.
265. Ballew KA, Philbrick JT, Caven DE, Schorling JB. Predictors of survival following in-hospital cardiopulmonary resuscitation: a moving target. *Arch Intern Med.* 1994;154:2426–2432.
266. Ebell MH. Prearrest predictors of survival following in-hospital cardiopulmonary resuscitation: a meta-analysis. *J Fam Pract.* 1992;34:551–558.
267. de Vos R, Koster RW, De Haan RJ, Oosting H, van der Wouw PA, Lampe-Schoenmaeckers AJ. In-hospital cardiopulmonary resuscitation: prearrest morbidity and outcome. *Arch Intern Med.* 1999;159:845–850.
268. Ebell MH, Preston PS. The effect of the APACHE II score and selected clinical variables on survival following cardiopulmonary resuscitation. *Fam Med.* 1993;25:191–196.
269. Berek K, Jeschow M, Aichner F. The prognostication of cerebral hypoxia after out-of-hospital cardiac arrest in adults. *Eur Neurol.* 1997;37:135–145.
270. Abella BS, Alvarado JP, Myklebust H, Edelson DP, Barry A, O'Hearn N, Vanden Hoek TL, Becker LB. Quality of cardiopulmonary resuscitation during in-hospital cardiac arrest. *JAMA.* 2005;293:305–310.
271. Ko PC, Ma MH, Yen ZS, Shih CL, Chen WJ, Lin FY. Impact of community-wide deployment of biphasic waveform automated external defibrillators on out-of-hospital cardiac arrest in Taipei. *Resuscitation.* 2004;63:167–174.
272. Wik L, Kramer-Johansen J, Myklebust H, Sørebo H, Svensson L, Fellows B, Steen PA. Quality of cardiopulmonary resuscitation during out-of-hospital cardiac arrest. *JAMA.* 2005;293:299–304.
273. Morrison LJ, Visentin LM, Kiss A, Theriault R, Eby D, Vermeulen M, Sherbino J, Verbeek PR; TOR Investigators. Validation of a rule for termination of resuscitation in out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med.* 2006;355:478–487.
274. Ahrens T, Schallom L, Bettorf K, Ellner S, Hurt G, O'Mara V, Ludwig J, George W, Marino T, Shannon W. End-tidal carbon dioxide measurements as a prognostic indicator of outcome in cardiac arrest. *Am J Crit Care.* 2001;10:391–398.
275. Cantineau JP, Lambert Y, Merckx P, Reynaud P, Porte F, Bertrand C, Duvaldestin P. End-tidal carbon dioxide during cardiopulmonary resuscitation in humans presenting mostly with asystole: a predictor of outcome. *Crit Care Med.* 1996;24:791–796.
276. Grmec S, Klemen P. Does the end-tidal carbon dioxide (EtCO₂) concentration have prognostic value during out-of-hospital cardiac arrest? *Eur J Emerg Med.* 2001;8:263–269.
277. Grmec S, Kupnik D. Does the Mainz Emergency Evaluation Scoring (MEES) in combination with capnometry (MEESc) help in the prognosis of outcome from cardiopulmonary resuscitation in a pre-hospital setting? *Resuscitation.* 2003;58:89–96.
278. Levine RL, Wayne MA, Miller CC. End-tidal carbon dioxide and outcome of out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med.* 1997;337:301–306.
279. Wayne MA, Levine RL, Miller CC. Use of end-tidal carbon dioxide to predict outcome in prehospital cardiac arrest. *Ann Emerg Med.* 1995;25:762–767.
280. Pepe PE, Levine RL, Fromm RE Jr, Curka PA, Clark PS, Zachariah BS. Cardiac arrest presenting with rhythms other than ventricular fibrillation: contribution of resuscitative efforts toward total survivorship. *Crit Care Med.* 1993;21:1838–1843.
281. Wright D, Bannister J, Ryder M, Mackintosh AF. Resuscitation of patients with cardiac arrest by ambulance staff with extended training in West Yorkshire. *BMJ.* 1990;301:600–602.
282. Van Hoeyweghen R, Mullie A, Bossaert L; Cerebral Resuscitation Study Group. Decision making to cease or to continue cardiopulmonary resuscitation (CPR). *Resuscitation.* 1989;17(suppl):S137–S147.
283. Jørgensen EO. Course of neurological recovery and cerebral prognostic signs during cardio-pulmonary resuscitation. *Resuscitation.* 1997;35:9–16.
284. Auer R, Sutherland G. Hypoxia and related conditions. In: Graham DI, Lantos PL, eds. *Greenfield's Neuropathology.* London, England: Arnold; 2002.
285. Wijdicks EF, Parisi JE, Sharbrough FW. Prognostic value of myoclonus status in comatose survivors of cardiac arrest. *Ann Neurol.* 1994;35:239–243.
286. Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness: a practical scale. *Lancet.* 1974;2:81–84.
287. Sacco RL, VanGool R, Mohr JP, Hauser WA. Nontraumatic coma: Glasgow coma score and coma etiology as predictors of 2-week outcome. *Arch Neurol.* 1990;47:1181–1184.
288. Urban P, Cereda JM. Glasgow coma score 1 hour after cardiac arrest. *Lancet.* 1985;2:1012.
289. Mullie A, Buylaert W, Michem N, Verbruggen H, Corne L, De Cock R, Mennes J, Quets A, Verstringe P, Houbrechts H, Deloof H, Van den Broeck L, Lauwaert D, Weeghans M, Bossaert L, Lewi P. Predictive value of Glasgow coma score for awakening after out-of-hospital cardiac arrest: Cerebral Resuscitation Study Group of the Belgian Society for Intensive Care. *Lancet.* 1988;1:137–140.
290. Wijdicks EF, Bamlet WR, Maramattom BV, Manno EM, McClelland RL. Validation of a new coma scale: the FOUR score. *Ann Neurol.* 2005;58:585–593.
291. Young GB. The EEG in coma. *J Clin Neurophysiol.* 2000;17:473–485.
292. Rothstein TL. The role of evoked potentials in anoxic-ischemic coma and severe brain trauma. *J Clin Neurophysiol.* 2000;17:486–497.
293. Bassetti C, Bomio F, Mathis J, Hess CW. Early prognosis in coma after cardiac arrest: a prospective clinical, electrophysiological, and biochemical study of 60 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1996;61:610–615.
294. Rothstein TL, Thomas EM, Sumi SM. Predicting outcome in hypoxic-ischemic coma: a prospective clinical and electrophysiologic study. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1991;79:101–107.

295. Zandbergen EG, de Haan RJ, Hijdra A. Systematic review of prediction of poor outcome in anoxic-ischaemic coma with biochemical markers of brain damage. *Intensive Care Med.* 2001;27:1661–1667.
296. Zandbergen EG, Koelman JH, de Haan RJ, Hijdra A; PROPAC Study Group. SSEPs and prognosis in postanoxic coma: only short or also long latency responses? *Neurology.* 2006;67:583–586.
297. Sohmer H, Freeman S, Gafni M, Goitein K. The depression of the auditory nerve-brain-stem evoked response in hypoxaemia: mechanism and site of effect. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1986;64:334–338.
298. Fischer C, Luauté J, Némot C, Morlet D, Kirkorian G, Mauguière F. Improved prediction of awakening or nonawakening from severe anoxic coma using tree-based classification analysis. *Crit Care Med.* 2006;34:1520–1524.
299. Madl C, Kramer L, Domanovits H, Woolard RH, Gervais H, Gendo A, Eisenhuber E, Grimm G, Sterz F. Improved outcome prediction in unconscious cardiac arrest survivors with sensory evoked potentials compared with clinical assessment. *Crit Care Med.* 2000;28:721–726.
300. Chen R, Bolton CF, Young B. Prediction of outcome in patients with anoxic coma: a clinical and electrophysiologic study [published correction appears in *Crit Care Med.* 1996;24:1277]. *Crit Care Med.* 1996;24:672–678.
301. Scollo-Lavizzari G, Bassetti C. Prognostic value of EEG in post-anoxic coma after cardiac arrest. *Eur Neurol.* 1987;26:161–170.
302. Synek VM. Value of a revised EEG coma scale for prognosis after cerebral anoxia and diffuse head injury. *Clin Electroencephalogr.* 1990;21:25–30.
303. Edgren E, Hedstrand U, Nordin M, Rydin E, Ronquist G. Prediction of outcome after cardiac arrest. *Crit Care Med.* 1987;15:820–825.
304. Koenig MA, Kaplan PW, Thakor NV. Clinical neurophysiologic monitoring and brain injury from cardiac arrest. *Neurol Clin.* 2006;24:89–106.
305. Torbey MT, Geocadin R, Bhardwaj A. Brain arrest neurological outcome scale (BrANOS): predicting mortality and severe disability following cardiac arrest. *Resuscitation.* 2004;63:55–63.
306. Wijdicks EF, Campeau NG, Miller GM. MR imaging in comatose survivors of cardiac resuscitation. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2001;22:1561–1565.
307. Martin GB, Paradis NA, Helpert JA, Nowak RM, Welch KM. Nuclear magnetic resonance spectroscopy study of human brain after cardiac resuscitation. *Stroke.* 1991;22:462–468.
308. Kano H, Houkin K, Harada K, Koyanagi I, Nara S, Itou Y, Imaizumi H, Asai Y, Saitou M. Neuronal cell injury in patients after cardiopulmonary resuscitation: evaluation by diffusion-weighted imaging and magnetic resonance spectroscopy. *Neurosurg Rev.* 2006;29:88–92.
309. Gueugniat PY, Garcia-Darennes F, Gaussorgues P, Bancalari G, Petit P, Robert D. Prognostic significance of early intracranial and cerebral perfusion pressures in post-cardiac arrest anoxic coma. *Intensive Care Med.* 1991;17:392–398.
310. Ducassé JL, Marc-Vergnes JP, Cathala B, Genestal M, Lareng L. Early cerebral prognosis of anoxic encephalopathy using brain energy metabolism. *Crit Care Med.* 1984;12:897–900.
311. Inoue Y, Shiozaki T, Irisawa T, Mohri T, Yoshiya K, Ikegawa H, Tasaki O, Tanaka H, Shimazu T, Sugimoto H. Acute cerebral blood flow variations after human cardiac arrest assessed by stable xenon enhanced computed tomography. *Curr Neurovasc Res.* 2007;4:49–54.
312. Buunk G, van der Hoeven JG, Meinders AE. Prognostic significance of the difference between mixed venous and jugular bulb oxygen saturation in comatose patients resuscitated from a cardiac arrest. *Resuscitation.* 1999;41:257–262.
313. Tirschwell DL, Longstreth WT Jr, Rauch-Matthews ME, Chandler WL, Rothstein T, Wray L, Eng LJ, Fine J, Copass MK. Cerebrospinal fluid creatine kinase BB isoenzyme activity and neurologic prognosis after cardiac arrest. *Neurology.* 1997;48:352–357.
314. Longstreth WT Jr, Clayton KJ, Sumi SM. Cerebrospinal fluid and serum creatine kinase BB activity after out-of-hospital cardiac arrest. *Neurology.* 1981;31:455–458.
315. Grubb NR, Simpson C, Sherwood R, Abrahams H, Cobbe SM, O'Carroll RE, Deary I, Fox KA. Prediction of cognitive dysfunction after resuscitation from out-of-hospital cardiac arrest using serum neuron-specific enolase and protein S-100. *Heart.* 2007;93:1268–1273.
316. Usui A, Kato K, Murase M, Hotta T, Tanaka M, Takeuchi E, Abe T. Neural tissue-related proteins (NSE, G0 alpha, 28-kDa calbindin-D, S100b and CK-BB) in serum and cerebrospinal fluid after cardiac arrest. *J Neurol Sci.* 1994;123:134–139.
317. Tiainen M, Roine RO, Pettilä V, Takkunen O. Serum neuron-specific enolase and S-100B protein in cardiac arrest patients treated with hypothermia. *Stroke.* 2003;34:2881–2886.
318. Roine RO, Somer H, Kaste M, Viinikka L, Karonen SL. Neurological outcome after out-of-hospital cardiac arrest: prediction by cerebrospinal fluid enzyme analysis. *Arch Neurol.* 1989;46:753–756.
319. Prohl J, Röther J, Kluge S, de Heer G, Liepert J, Bodenbun S, Pawlik K, Kreymann G. Prediction of short-term and long-term outcomes after cardiac arrest: a prospective multivariate approach combining biochemical, clinical, electrophysiological, and neuropsychological investigations. *Crit Care Med.* 2007;35:1230–1237.
320. Martens P, Raabe A, Johnsson P. Serum S-100 and neuron-specific enolase for prediction of regaining consciousness after global cerebral ischemia. *Stroke.* 1998;29:2363–2366.
321. Martens P. Serum neuron-specific enolase as a prognostic marker for irreversible brain damage in comatose cardiac arrest survivors. *Acad Emerg Med.* 1996;3:126–131.
322. Kärkelä J, Bock E, Kaukinen S. CSF and serum brain-specific creatine kinase isoenzyme (CK-BB), neuron-specific enolase (NSE) and neural cell adhesion molecule (NCAM) as prognostic markers for hypoxic brain injury after cardiac arrest in man. *J Neurol Sci.* 1993;116:100–109.
323. Hachimi-Idrissi S, Van der Auwera M, Schiettecatte J, Ebinger G, Michotte Y, Huyghens L. S-100 protein as early predictor of regaining consciousness after out of hospital cardiac arrest. *Resuscitation.* 2002;53:251–257.
324. Mussack T, Biberthaler P, Kanz KG, Wiedemann E, Gippner-Steppert C, Mutschler W, Jochum M. Serum S-100B and interleukin-8 as predictive markers for comparative neurologic outcome analysis of patients after cardiac arrest and severe traumatic brain injury. *Crit Care Med.* 2002;30:2669–2674.
325. Pfeifer R, Börner A, Krack A, Sigusch HH, Surber R, Figulla HR. Outcome after cardiac arrest: predictive values and limitations of the neuroproteins neuron-specific enolase and protein S-100 and the Glasgow Coma Scale. *Resuscitation.* 2005;65:49–55.
326. Piazza O, Cotena S, Esposito G, De Robertis E, Tufano R. S100B is a sensitive but not specific prognostic index in comatose patients after cardiac arrest. *Minerva Chir.* 2005;60:477–480.
327. Zandbergen EG, Hijdra A, de Haan RJ, van Dijk JG, Ongerboer de Visser BW, Spaans F, Tavy DL, Koelman JH. Interobserver variation in the interpretation of SSEPs in anoxic-ischaemic coma. *Clin Neurophysiol.* 2006;117:1529–1535.
328. Fukuoka N, Aibiki M, Tsukamoto T, Seki K, Morita S. Biphasic concentration change during continuous midazolam administration in brain-injured patients undergoing therapeutic moderate hypothermia. *Resuscitation.* 2004;60:225–230.
329. Tiainen M, Kovalä TT, Takkunen OS, Roine RO. Somatosensory and brainstem auditory evoked potentials in cardiac arrest patients treated with hypothermia. *Crit Care Med.* 2005;33:1736–1740.
330. Samson RA, Nadkarni VM, Meaney PA, Carey SM, Berg MD, Berg RA; American Heart Association National Registry of CPR Investigators. Outcomes of in-hospital ventricular fibrillation in children. *N Engl J Med.* 2006;354:2328–2339.
331. Herlitz J, Engdahl J, Svensson L, Young M, Angquist KA, Holmberg S. Characteristics and outcome among children suffering from out of hospital cardiac arrest in Sweden. *Resuscitation.* 2005;64:37–40.
332. Tibballs J, Kinney S. A prospective study of outcome of in-patient paediatric cardiopulmonary arrest. *Resuscitation.* 2006;71:310–318.
333. Morris MC, Nadkarni VM. Pediatric cardiopulmonary-cerebral resuscitation: an overview and future directions. *Crit Care Clin.* 2003;19:337–364.
334. Hickey RW, Painter MJ. Brain injury from cardiac arrest in children. *Neurol Clin.* 2006;24:147–158, viii.
335. Rodríguez-Núñez A, López-Herce J, García C, Domínguez P, Carrillo A, Bellón JM; Spanish Study Group of Cardiopulmonary Arrest in Children. Pediatric defibrillation after cardiac arrest: initial response and outcome. *Crit Care.* 2006;10:R113.
336. Berg RA, Samson RA, Berg MD, Chapman FW, Hilwig RW, Banville I, Walker RG, Nova RC, Anavy N, Kern KB. Better outcome after pediatric defibrillation dosage than adult dosage in a swine model of pediatric ventricular fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45:786–789.
337. Killingsworth CR, Melnick SB, Chapman FW, Walker RG, Smith WM, Ideker RE, Walcott GP. Defibrillation threshold and cardiac responses using an external biphasic defibrillator with pediatric and adult adhesive patches in pediatric-sized piglets. *Resuscitation.* 2002;55:177–185.

338. Berg RA, Chapman FW, Berg MD, Hilwig RW, Banville I, Walker RG, Nova RC, Sherrill D, Kern KB. Attenuated adult biphasic shocks compared with weight-based monophasic shocks in a swine model of prolonged pediatric ventricular fibrillation. *Resuscitation*. 2004;61:189–197.
339. Gazmuri RJ, Nolan JP, Nadkarni VM, Arntz HR, Billi JE, Bossaert L, Deakin CD, Finn J, Hammill WW, Handley AJ, Hazinski MF, Hickey RW, Jacobs I, Jauch EC, Kloeck WG, Mattes MH, Montgomery WH, Morley P, Morrison LJ, Nichol G, O'Connor RE, Perlman J, Richmond S, Sayre M, Shuster M, Timmerman S, Weil MH, Weisfeldt ML, Zaritsky A, Zideman DA. Scientific knowledge gaps and clinical research priorities for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care identified during the 2005 International Consensus Conference on ECC and CPR Science with Treatment Recommendations: a consensus statement from the International Liaison Committee on Resuscitation; the American Heart Association Emergency Cardiovascular Care Committee; the Stroke Council; and the Cardiovascular Nursing Council. *Resuscitation*. 2007;75:400–411.
340. Azzopardi D, Robertson NJ, Cowan FM, Rutherford MA, Rampling M, Edwards AD. Pilot study of treatment with whole body hypothermia for neonatal encephalopathy. *Pediatrics*. 2000;106:684–694.
341. Gluckman PD, Wyatt JS, Azzopardi D, Ballard R, Edwards AD, Ferriero DM, Polin RA, Robertson CM, Thoresen M, Whitelaw A, Gunn AJ. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicentre randomised trial. *Lancet*. 2005;365:663–670.
342. Wyatt JS, Gluckman PD, Liu PY, Azzopardi D, Ballard R, Edwards AD, Ferriero DM, Polin RA, Robertson CM, Thoresen M, Whitelaw A, Gunn AJ; CoolCap Study Group. Determinants of outcomes after head cooling for neonatal encephalopathy. *Pediatrics*. 2007;119:912–921.
343. Wiklund L, Sharma HS, Basu S. Circulatory arrest as a model for studies of global ischemic injury and neuroprotection. *Ann N Y Acad Sci*. 2005;1053:205–219.
344. Gunn AJ, Gluckman PD, Gunn TR. Selective head cooling in newborn infants after perinatal asphyxia: a safety study. *Pediatrics*. 1998;102(pt 1):885–892.
345. Fink EL, Marco CD, Donovan HA, Alexander H, Dixon CE, Jenkins LW, Stange CJ, Kochanek PM, Clark RS. Brief induced hypothermia improves outcome after asphyxial cardiopulmonary arrest in juvenile rats. *Dev Neurosci*. 2005;27:191–199.
346. Nozari A, Safar P, Stezoski SW, Wu X, Henchir J, Radovsky A, Hanson K, Klein E, Kochanek PM, Tisherman SA. Mild hypothermia during prolonged cardiopulmonary cerebral resuscitation increases conscious survival in dogs. *Crit Care Med*. 2004;32:2110–2116.
347. Srinivasan V, Spinella PC, Drott HR, Roth CL, Helfaer MA, Nadkarni V. Association of timing, duration, and intensity of hyperglycemia with intensive care unit mortality in critically ill children. *Pediatr Crit Care Med*. 2004;5:329–336.
348. Wintergerst KA, Buckingham B, Gandrud L, Wong BJ, Kache S, Wilson DM. Association of hypoglycemia, hyperglycemia, and glucose variability with morbidity and death in the pediatric intensive care unit. *Pediatrics*. 2006;118:173–179.
349. Faustino EV, Apkon M. Persistent hyperglycemia in critically ill children. *J Pediatr*. 2005;146:30–34.
350. Bernard SA, Buist M. Induced hypothermia in critical care medicine: a review. *Crit Care Med*. 2003;31:2041–2051.
351. Simbruner G, Haberl C, Harrison V, Linley L, Willeitner AE. Induced brain hypothermia in asphyxiated human newborn infants: a retrospective chart analysis of physiological and adverse effects. *Intensive Care Med*. 1999;25:1111–1117.
352. Compagnoni G, Pogliani L, Lista G, Castoldi F, Fontana P, Mosca F. Hypothermia reduces neurological damage in asphyxiated newborn infants. *Biol Neonate*. 2002;82:222–227.
353. Battin MR, Penrice J, Gunn TR, Gunn AJ. Treatment of term infants with head cooling and mild systemic hypothermia (35.0°C and 34.5°C) after perinatal asphyxia. *Pediatrics*. 2003;111:244–251.
354. Eicher DJ, Wagner CL, Katikaneni LP, Hulsey TC, Bass WT, Kaufman DA, Horgan MJ, Languani S, Bhatia JJ, Givelichian LM, Sankaran K, Yager JY. Moderate hypothermia in neonatal encephalopathy: safety outcomes. *Pediatr Neurol*. 2005;32:18–24.
355. Lin ZL, Yu HM, Lin J, Chen SQ, Liang ZQ, Zhang ZY. Mild hypothermia via selective head cooling as neuroprotective therapy in term neonates with perinatal asphyxia: an experience from a single neonatal intensive care unit. *J Perinatol*. 2006;26:180–184.
356. Hickey RW, Kochanek PM, Ferimer H, Graham SH, Safar P. Hypothermia and hyperthermia in children after resuscitation from cardiac arrest. *Pediatrics*. 2000;106(pt 1):118–122.
357. Haque IU, Latour MC, Zaritsky AL. Pediatric critical care community survey of knowledge and attitudes toward therapeutic hypothermia in comatose children after cardiac arrest. *Pediatr Crit Care Med*. 2006;7:7–14.
358. Al-Senani FM, Graffagnino C, Grotta JC, Saiki R, Wood D, Chung W, Palmer G, Collins KA. A prospective, multicenter pilot study to evaluate the feasibility and safety of using the CoolGard System and Icy catheter following cardiac arrest. *Resuscitation*. 2004;62:143–150.
359. De Georgia MA, Krieger DW, Abou-Chebl A, Devlin TG, Jauss M, Davis SM, Koroshetz WJ, Rordorf G, Warach S. Cooling for Acute Ischemic Brain Damage (COOL AID): a feasibility trial of endovascular cooling. *Neurology*. 2004;63:312–317.
360. Wang H, Olivero W, Lanzino G, Elkins W, Rose J, Honings D, Rodde M, Burnham J, Wang D. Rapid and selective cerebral hypothermia achieved using a cooling helmet. *J Neurosurg*. 2004;100:272–277.
361. Morris MC, Wernovsky G, Nadkarni VM. Survival outcomes after extracorporeal cardiopulmonary resuscitation instituted during active chest compressions following refractory in-hospital pediatric cardiac arrest. *Pediatr Crit Care Med*. 2004;5:440–446.
362. Donoghue AJ, Nadkarni VM, Elliott M, Durbin D; American Heart Association National Registry of Cardiopulmonary Resuscitation Investigators. Effect of hospital characteristics on outcomes from pediatric cardiopulmonary resuscitation: a report from the national registry of cardiopulmonary resuscitation. *Pediatrics*. 2006;118:995–1001.
363. Cray SH, Heard CM. Transport for paediatric intensive care: measuring the performance of a specialist transport service. *Paediatr Anaesth*. 1995;5:287–292.
364. Goh AY, Mok Q. Centralization of paediatric intensive care: are critically ill children appropriately referred to a regional centre? *Intensive Care Med*. 2001;27:730–735.
365. Laver SR, Padkin A, Atalla A, Nolan JP. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest: a survey of practice in intensive care units in the United Kingdom. *Anaesthesia*. 2006;61:873–877.
366. Abella BS, Rhee JW, Huang KN, Vanden Hoek TL, Becker LB. Induced hypothermia is underused after resuscitation from cardiac arrest: a current practice survey. *Resuscitation*. 2005;64:181–186.
367. Merchant RM, Soar J, Skrifvars MB, Silfvast T, Edelson DP, Ahmad F, Huang KN, Khan M, Vanden Hoek TL, Becker LB, Abella BS. Therapeutic hypothermia utilization among physicians after resuscitation from cardiac arrest. *Crit Care Med*. 2006;34:1935–1940.
368. Wolfrum S, Radke PW, Pischon T, Willich SN, Schunkert H, Kurowski V. Mild therapeutic hypothermia after cardiac arrest: a nationwide survey on the implementation of the ILCOR guidelines in German intensive care units. *Resuscitation*. 2007;72:207–213.
369. Scott BD, Hogue T, Fixley MS, Adamson PB. Induced hypothermia following out-of-hospital cardiac arrest: initial experience in a community hospital. *Clin Cardiol*. 2006;29:525–529.
370. Bosse G, Breuer JP, Spies C. The resistance to changing guidelines: what are the challenges and how to meet them. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2006;20:379–395.
371. Grol R, Grimshaw J. From best evidence to best practice: effective implementation of change in patients' care. *Lancet*. 2003;362:1225–1230.
372. Lurie KG, Idris A, Holcomb JB. Level I cardiac arrest centers: learning from the trauma surgeons. *Acad Emerg Med*. 2005;12:79–80.
373. Gorjup V, Radsel P, Kocjancic ST, Erzen D, Noc M. Acute ST-elevation myocardial infarction after successful cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation*. 2007;72:379–385.
374. Laurent I, Adrie C, Vinsonneau C, Cariou A, Chiche JD, Ohanessian A, Spaulding C, Carli P, Dhainaut JF, Monchi M. High-volume hemofiltration after out-of-hospital cardiac arrest: a randomized study. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:432–437.

KEY WORDS: AHA Scientific Statements ■ emergency care ■ cardiac arrest

República Bolivariana de Venezuela



Universidad del Zulia

Dra. Judith Aular de Durán

Rector (a)

Hago saber

Que el Cddno. Med. **Carlos Ivan Forero Ramirez** natural del Dpto. del Valle del Cauca, Colombia, y de treinta y nueve años de edad, titular del pasaporte No: AP605366, ha cumplido con todos los requisitos legales y reglamentarios para obtener el Título de

Especialista en Cirugía General

Por lo cual, en nombre de la República y por autoridad de la ley, se le confiere.

Tómese razón de este Diploma en la Secretaría de esta Universidad. En Maracaibo a los treinta y un días del mes de Marzo de dos mil veintidos.

Rector (a)

Años 211° y 163

Decano (a)



Dr. Sergio Aquiles Osorio Morales

Secretario (a)

Dra. Marlene C. Primera Salas

Inscrito al folio 0444 al 0466 del libro respectivo correspondiéndole el N°32

Secretario (a)

Oficina Principal del Registro

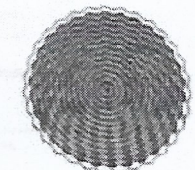
El presente Título quedó registrado bajo el N°
del Protocolo Principal y duplicado que se lleva en esta oficina
durante el trimestre del corriente año. En el
Libro Especial se inutilizaron timbres por valor de
Bs. Comar: Felio

Registrador Principal

LUZ.

Secretaría Dirección Docente
Departamento de Grado

1. 2. 3.



LUZ 132119

883.164

Jose
Lorenzo
Rodriguez
Aguerrevere

Digitally signed by Jose
Lorenzo Rodriguez
Aguerrevere
Date: 2022.05.14
09:40:17 VET
Reason: Certificación
electrónica de firma de
autoridad
Location: Caracas -
Venezuela



N° 0003151405202226060552

CERTIFICACIÓN ELECTRÓNICA DE FIRMA DE AUTORIDAD

APELLIDOS, NOMBRES	Forero Ramirez, Carlos Ivan
PASAPORTE	AP605366
TIPO	TITULO EN PERGAMINO
INSTITUCIÓN	UNIVERSIDAD DEL ZULIA - LUZ

Caracas, 14 de mayo de 2022 – 211°, 162° y 23°

Se certifica la firma que antecede a el(la) ciudadano(a) JUDITH ELENA AULAR DE DURÁN quien para la fecha del otorgamiento del presente documento era, como se expresa: RECTOR(A) de la UNIVERSIDAD DEL ZULIA - LUZ sin prejuzgar acerca de ningún otro extremo de fondo ni de forma.

JOSE LORENZO RODRIGUEZ AGUERREVERE

CIV-3881273
Delegación de firma
Según Resolución N° 097 del 17-12-2019
Gaceta Oficial N° 41.784 del 18-12-2019

La validez del certificado se puede consultar sólo en la página web: <http://citavirtual.mppen.gob.ve> en la opción 'Validar Comprobante' ó escaneando el código QR con su dispositivo inteligente. El documento está protegido con firma electrónica y puede ser verificada con ADOBE READER u otra herramienta que permita validar firma en documentos electrónicos.

Firma electrónica implementada con herramientas de software libre desarrollado por la Fundación Instituto de Ingeniería (FII), avalado por la Superintendencia de Servicios de Certificación Electrónica (SUSCERTE)



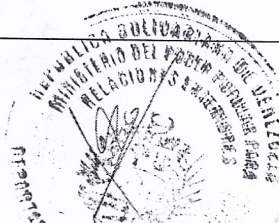
No. C2WX17TDS0039SL

APOSTILLE

(Convención de La Haye du 5 octobre 1961)



1. País: VENEZUELA Country/Pays	
El presente documento público The public document / Le présent acte public	
2. ha sido firmado por has been signed by a été signé par	JOSÉ LORENZO RODRÍGUEZ AGUERREVERE
3. quien actúa en calidad de acting in the capacity of agissant en qualité de	DELEGACIÓN DE FIRMA
4. y está revestido del sello / timbre de bears the seal / stamp of est revêtu du sceau / timbre de	Ministerio del Poder Popular Para La Educación Universitaria
Certificado Certified / Attesté	
5. en CARACAS at / a	6. el día 25-05-2022 the / le
7. Por Ministerio del Poder Popular para Relaciones Exteriores by / par	
8. Bajo el número C2WX17TDS0039SL Nº / sous nº	
9. Sello / timbre: Seal / stamp: Sceau / timbre :	10. Firma: Signature: Signature :



MARCO ANTONIO MAGALLANES GRILLET

Directora General (E) de la Oficina de Relaciones Consulares según
Resolución No. 013 del 06 de septiembre de 2021, publicada en la Gaceta
Oficial de la República Bolivariana de Venezuela No. 42.206 del 08 de
septiembre de 2021.

Esta Apostilla certifica únicamente la autenticidad de la firma, la calidad en que el signatario del documento haya actuado y, en su caso, la identidad del sello o timbre del que el documento público esté revestido.

Esta Apostilla no certifica el contenido del documento para el cual se expidió.

Fecha y hora de la emisión: 25/05/2022 09:01:17

Para validar la autenticidad de esta apostilla ingrese este código: 6SA5OFBM20 en
<http://consultalegalizacionve.mppre.gob.ve>

Tipo de Documento: Certificación Electrónica de Firma de Autoridad para Título en Pergamino

Titular: Nro de Identificación: P AP605366 **Nombre:** CARLOS IVAN FORERO RAMIREZ

This Apostille only certifies the authenticity of the signature and the capacity of the person who has signed the public document, and, where appropriate, the identity of the seal or stamp which the public document bears.

This Apostille does not certify the content of the document for which it was issued.

Date and time of issue: 25/05/2022 09:01:17

To validate the authenticity of this Apostille enter this code: 6SA5OFBM20 in
<http://consultalegalizacionve.mppre.gob.ve>

Document type: Certificación Electrónica de Firma de Autoridad para Título en Pergamino

Holder: Identification Number: P AP605366 **Name:** CARLOS IVAN FORERO RAMIREZ

Cette Apostille atteste uniquement la véracité de la signature, la qualité en laquelle le signataire de l'acte a agi et, le cas échéant, l'identité du sceau ou timbre dont cet acte public est revêtu.
Cette Apostille ne certifie pas le contenu de l'acte pour lequel elle a été émise.

Date et heure d'émission: 25/05/2022 09:01:17

Pour valider l'authenticité de cette apostille, entrez ce code: 6SA5OFBM20 dans
<http://consultalegalizacionve.mppre.gob.ve>

Type de document: Certificación Electrónica de Firma de Autoridad para Título en Pergamino

Titulaire: Numéro d'identification: P AP605366 **Prénom:** CARLOS IVAN FORERO RAMIREZ



An Official American Thoracic Society Statement: Treatment of Fungal Infections in Adult Pulmonary and Critical Care Patients

Andrew H. Limper, Kenneth S. Knox, George A. Sarosi, Neil M. Ampel, John E. Bennett, Antonino Catanzaro, Scott F. Davies, William E. Dismukes, Chadi A. Hage, Kieren A. Marr, Christopher H. Mody, John R. Perfect, and David A. Stevens, on behalf of the American Thoracic Society Fungal Working Group

THIS OFFICIAL STATEMENT OF THE AMERICAN THORACIC SOCIETY (ATS) WAS APPROVED BY THE ATS BOARD OF DIRECTORS, MAY 2010

CONTENTS

Introduction

Methods

Antifungal Agents: General Considerations

Polyenes

Triazoles

Echinocandins

Treatment of Fungal Infections

Histoplasmosis

Sporotrichosis

Blastomycosis

Coccidioidomycosis

Paracoccidioidomycosis

Cryptococcosis

Aspergillosis

Candidiasis

Pneumocystis Pneumonia

Treatment of Other Fungi

Glossary of Terms

With increasing numbers of immune-compromised patients with malignancy, hematologic disease, and HIV, as well as those receiving immunosuppressive drug regimens for the management of organ transplantation or autoimmune inflammatory conditions, the incidence of fungal infections has dramatically increased over recent years. Definitive diagnosis of pulmonary fungal infections has also been substantially assisted by the development of newer diagnostic methods and techniques, including the use of antigen detection, polymerase chain reaction, serologies, computed tomography and positron emission tomography scans, bronchoscopy, mediastinoscopy, and video-assisted thorascopic biopsy. At the same time, the introduction of new treatment modalities has significantly broadened options available to physicians who treat these conditions. While traditionally antifungal therapy was limited to the use of amphotericin B, flucytosine, and a handful of clinically available azole agents, current pharmacologic treatment options include potent new azole compounds with extended antifungal activity, lipid forms of amphotericin B, and newer antifungal drugs, including the echinocandins. In view of the changing treatment of pulmonary fungal infections, the American Thoracic Society convened a working group of experts in fungal infections to develop a concise clinical statement of current therapeutic options for those fungal infections of particular relevance to pulmonary and critical care practice. This document focuses on three primary areas of concern: the endemic mycoses, including histoplasmosis, sporotrichosis, blastomycosis, and coccidioidomycosis; fungal infections of special concern for

immune-compromised and critically ill patients, including cryptococcosis, aspergillosis, candidiasis, and *Pneumocystis pneumonia*; and rare and emerging fungal infections.

Keywords: fungal pneumonia; amphotericin; triazole antifungal; echinocandin

The incidence, diagnosis, and clinical severity of pulmonary fungal infections have dramatically increased in recent years in response to a number of factors. Growing numbers of immune-compromised patients with malignancy, hematologic disease, and HIV, as well as those receiving immunosuppressive drug regimens for the management of organ transplantation or autoimmune inflammatory conditions, have significantly contributed to an increase in the incidence of these infections. Definitive diagnosis of pulmonary fungal infections has also increased as a result of advances in diagnostic methods and techniques, including the use of computed tomography (CT) and positron emission tomography (PET) scans, bronchoscopy, mediastinoscopy, and video-assisted thorascopic biopsy. At the same time, the introduction of new treatment modalities has significantly broadened options available to physicians who treat these conditions. Once largely limited to the use of amphotericin B, flucytosine, and a handful of clinically available azole agents, today's pharmacologic treatment options include potent new azole compounds with extended antifungal activity, novel lipid forms of amphotericin B, and a new class of antifungal drugs known as echinocandins. In light of all these developments in the incidence, diagnosis, and treatment of pulmonary fungal infections, the American Thoracic Society convened a working group on fungi to develop a concise clinical summary of the current therapeutic approaches for those fungal infections of particular relevance to pulmonary and critical care practice. This document focuses on three primary areas of concern: the endemic mycoses, including histoplasmosis, sporotrichosis, blastomycosis, and coccidioidomycosis; fungal infections of special concern for immune-compromised and critically ill patients, including cryptococcosis, aspergillosis, candidiasis, and *Pneumocystis pneumonia*; and rare and emerging fungal infections.

METHODS

For each fungal infection evaluated, the available literature has been thoroughly reviewed and interpreted by the experts involved in this statement. In the search for published evidence, workgroup members reviewed journal articles and previously published guidelines, and conducted an evaluation of electronic databases, including PubMed and MEDLINE. In general, only articles written in English were used in the final recommenda-

TABLE 1. CATEGORIES INDICATING THE STRENGTH OF EACH RECOMMENDATION FOR OR AGAINST ITS USE IN THE TREATMENT OF FUNGAL INFECTIONS

Category	Definition
A	Good evidence to support a recommendation for use
B	Moderate evidence to support a recommendation for use
C	Poor evidence to support a recommendation for or against use
D	Moderate evidence to support a recommendation against use
E	Good evidence to support a recommendation against use

tions. The most relevant literature references are included in this publication. Discussion and consensus among workgroup members formed the basis for the recommendations made in this statement. The authors reviewed the evidence base for each major recommendation of this consensus statement and graded according to an approach developed by the U.S. Preventive Services Task Force (Tables 1 and 2). Although the American Thoracic Society (ATS) and Infectious Disease Society of America (IDSA) have recently adopted the GRADE approach to grading the quality of evidence and strength of recommendations for clinical guidelines, the current project was initiated and much of the work was completed prior to the official adoption of GRADE. The recommendations included were, therefore, graded according to the system used in prior guidelines (1–3). Each section also includes expert interpretations regarding the best approach for challenging clinical situations that have not been well studied in the literature, but that are the basis for frequent consultation of the members of the ATS working group on fungal infections. For convenience, a glossary of definitions of uncommon terms is also included at the end of the document.

Each member of the writing committee has declared any conflict of interest, and every effort was made by the Chair as adjudicator to ensure that recommendations were free of any real or perceived conflict of interest; however, it should be noted that the process predates the official development and adoption of the revised ATS Conflict of Interest guidelines in 2008 (4).

ANTI-FUNGAL AGENTS: GENERAL CONSIDERATIONS

In most cases, treatment of fungal infections must be based on the causative fungus, the severity of disease, and the clinical features of each patient. Specific guidelines for therapy, including dosing recommendations, are included in subsequent sections under specific organisms and infection site(s). This section will provide general comments about the major classes of available antifungal agents, including novel agents such as extended-spectrum triazoles and echinocandins.

Polyenes

The prototype of the polyenes is amphotericin B deoxycholate (amphotericin B), which continues to be a fundamental treatment option for severe fungal infections, particularly life-threatening illnesses, including aspergillosis, cryptococcosis, systemic candidiasis, and severe cases of histoplasmosis, blastomycosis, coccidioidomycosis, and zygomycosis. Polyenes act by binding to sterols in the fungal cell membrane, forming a transmembrane channel that precipitates cell leakage and death. Amphotericin B is administered intravenously, and is associated with a broad range of side effects. Careful monitoring during therapy should focus on serum creatinine, blood urea nitrogen, serum electrolytes (particularly potassium and magnesium), complete blood counts, and liver function tests, and monitoring should be conducted at least weekly during therapy, or even daily in the presence of renal insufficiency. Because the renal toxicity of amphotericin B can develop precipitously, we recom-

TABLE 2. GRADES OF EVIDENCE QUALITY ON WHICH RECOMMENDATIONS ARE BASED

Grade	Definition
I	Evidence from at least 1 properly randomized, controlled trial Evidence from at least 1 well-designed clinical trial without randomization, from cohort or case-controlled analytic studies (preferably from > 1 center), from multiple patient series studies, or from dramatic results of uncontrolled experiments
II	Evidence from opinions of respected authorities, that is based on clinical experience, descriptive studies, or reports of expert committees.
III	

mend that patients with any degree of renal insufficiency be more closely monitored. Many experienced clinicians pre-medicate patients with antipyretics, antihistamines, anti-emetics, or meperidine to decrease the common febrile reaction and shaking chills associated with infusion (BIII). Meperidine is most effective for ameliorating the severe rigors. Rapid intravenous administration of amphotericin B has been observed to precipitate life-threatening hyperkalemia and arrhythmias (5); therefore, the daily dose of amphotericin B deoxycholate should be infused over 2 to 6 hours. Hypotension and shock have also occasionally been observed during amphotericin B infusion. Amphotericin B should not be administered simultaneously with leukocytes, as this may possibly precipitate pulmonary toxicity (6). There appears to be an additive, and possibly synergistic, nephrotoxicity with other nephrotoxic agents such as aminoglycoside antibiotics (7). Adequate intravenous fluid hydration has been shown to reduce the risk of nephrotoxicity (8). In complicated patients, consultation with an experienced clinical pharmacist or use of tools such as software programs that delineate drug interactions, particularly those with suspected synergistic nephrotoxicity or those requiring renal clearance, is recommended. Additional side effects are common, and may include hypokalemia, phlebitis/thrombophlebitis, anorexia and weight loss, fever and chills, headache and malaise, and cardiac dysrhythmias. Liver toxicity may also occur, but its incidence is rare compared with renal toxicity. Nephrotoxicity and other untoward side effects of amphotericin B deoxycholate are largely dose-dependent. In clinical situations that require doses of amphotericin B deoxycholate greater than or equal to 1.0 mg/kg/day, strong consideration should be given to using lipid formulations of amphotericin to avoid the potentially high incidence of toxic side effects (*see below*) (BIII).

In addition to amphotericin B deoxycholate, two different lipid-associated formulations have been developed and are in current use: liposomal amphotericin B and amphotericin B lipid complex. These agents have variable dosing schedules and toxicities, but, in general are significantly less nephrotoxic than amphotericin B deoxycholate. Data concerning the improved efficacy of any amphotericin lipid formulation over amphotericin B deoxycholate are limited. So far, the clearest indication for use of a lipid formulation is to reduce renal toxicity (AII), which is an especially important consideration in patients who have underlying nephrotoxicity or in those who are receiving multiple concomitant nephrotoxic drugs. For diseases where dosing of amphotericin B at 1.0 mg/kg/day or higher is standard, the intrinsic nephrotoxicity of amphotericin B itself dictates preferred use of lipid formulations. As with standard amphotericin B formulations, monitoring for side effects during therapy should include measurement of serum creatinine, blood urea nitrogen, and serum electrolytes (particularly potassium and magnesium), complete blood counts, and liver function tests which should be performed at least weekly during therapy, or even daily in the presence of renal insufficiency. Theoretically, lipid formulations of amphotericin might have some benefit of higher central

nervous system (CNS) penetration, especially when given in higher doses, although conclusive clinical data to support this approach in treatment of fungal meningitis are lacking.

Recommendation. Among patients with renal insufficiency or among those individuals who are receiving multiple concomitant nephrotoxic drugs, we suggest a lipid formulation of amphotericin B to reduce renal toxicity (DII).

Remark. In certain clinical situations that require doses of amphotericin B deoxycholate greater than or equal to 1.0 mg/kg/day, the incidence of such toxicities is high, and lipid formulations of amphotericin are associated with fewer adverse effects, and therefore may be preferred.

Triazoles

The azole antifungal agents contain three nitrogen atoms within the basic ring. Triazoles in clinical use include ketoconazole, itraconazole, fluconazole, voriconazole, and posaconazole. Triazoles target the 14- α -demethylase enzyme, which mediates the conversion of lanosterol to ergosterol in the fungus. Interactions of azole drugs with human P450 cytochromes have been well documented (9). Therefore, azole-related drug interactions are especially problematic in immunocompromised hosts, particularly transplant patients and those infected with HIV. In these populations, decreased plasma concentration of the azole may occur as a result of increased metabolism, or of increases or decreases in concentrations of co-administered drugs. With most of the azole compounds, interactions occur with many such drugs, particularly cyclosporine, benzodiazepines, statins, and certain anti-HIV drugs, as a result of altered rates of drug metabolism and induction of the relative P450 enzymes (10). The use of azoles is contraindicated during pregnancy; in these patients, amphotericin is preferred, as amphotericin B and its lipid derivatives are rated class B for pregnancy. By contrast, fluconazole, itraconazole, and posaconazole are class C drugs, while voriconazole is a class D drug. Earlier generation azoles such as ketoconazole also have adverse effects on steroid hormone levels and adrenal function (11).

Itraconazole. Modifications to the azole structure have led to additional extended spectrum antifungals. For instance, itraconazole contains a four-ring lipophilic tail that enhances its interactions with the CYP51 cytochrome, rendering it active against molds. Itraconazole is effective for some *Aspergillus* infections, mucosal candidal infections, histoplasmosis, blastomycosis, coccidioidomycosis, and other fungal infections (12). Unfortunately, due to itraconazole's high protein binding and poor CNS penetration, it is not an optimal choice for CNS infections. Itraconazole is available as either oral capsules or an oral solution. The oral capsules require gastric acid for absorption, and so are usually taken with food or acidic beverages. In addition, concurrent use of proton pump inhibitors and antacids should be avoided. To overcome problems with variable drug absorption, particularly in settings in which proton pump inhibitors must be administered concurrently, itraconazole has been solubilized in a cyclodextrin solution, resulting in substantial improvement in absorption (13). In contrast to the capsule form, the oral solution requires an empty stomach. Because of the widespread use of antacids, H₂ blockers, and proton pump inhibitors, the committee recommends thoughtful consideration of the optimal form to use. When using oral itraconazole, it is important to routinely assure that adequate levels of itraconazole are present in serum (AII). The bioassays used to measure the antifungal activity of serum reflect all active antifungal substances that are present in the serum at the time of testing, and therefore may not specify the level of the unique agent of interest. In contrast, the high-performance liquid chromatography (HPLC) method measures the actual concentration of the specific compound in question in the serum

or other body fluids. The report usually provides the concentration of the parent compound and its active metabolites, but does not take into account binding of active drug, because of the extraction process, used before the assay. Thus, the target range provided by the lab for each particular assay should be followed when making dose adjustments. Dosage adjustments of orally administered itraconazole are not required in patients with renal impairment, and do not appear to be required during hemodialysis. Itraconazole is extensively metabolized in the liver, and caution should be employed in patients with significant liver insufficiency (12).

Contraindications to itraconazole use include previous hypersensitivity to itraconazole or co-administration of cisapride, dofetilide, midazolam, pimozide, levacetylmethadol, quinidine, statin medications, triazolam, and other agents. Precaution should be used in patients with severe congestive heart failure (CHF), achlorhydria, hepatic dysfunction, or hypersensitivity to other azoles. Side effects of itraconazole are rare and may include rash, diarrhea, and nausea. Serious, though uncommon, side effects include worsening of CHF, Stevens-Johnson syndrome, and hepatotoxicity. As with other azole compounds, interactions occur with many such drugs, particularly cyclosporine, benzodiazepines, statins, certain anti-HIV drugs, and many other agents related to its metabolism by the P450 cytochrome system (10). Pharmacy and medication cross-reference resources should be consulted whenever instituting treatment.

Fluconazole. In the 1990s, fluconazole joined this class of antifungals, offering a reduced lipophilicity that allows for easier administration. This agent has been shown to have good activity against *Candida albicans*, and is used for prevention and treatment of both mucosal and invasive diseases. Fluconazole also has significant activity in cryptococcosis and coccidioidomycosis. Dose adjustments are recommended in renal impairment, and dosages are reduced by 50% when the creatinine is less than 50 ml/minute. Patients on hemodialysis require replacement of the entire dosage after each dialysis session (14). Contraindications to fluconazole therapy include known hypersensitivity to the agent. Side effects are generally uncommon, but can include skin rash and pruritus, nausea and vomiting, increased liver enzymes, and headache. Anaphylactic reactions are generally rare for all azoles. Compared with other azole antifungal agents, such as itraconazole, voriconazole, and posaconazole, drug-drug interactions are relatively less common with fluconazole, as the drug is a relatively less active inhibitor of P450. Prescribing physicians should generally consult pharmacy and medication cross-reference resources when initiating treatment.

Voriconazole. Voriconazole is a newer azole antifungal that is increasingly being used for invasive aspergillosis and other mold infections. As with most other azoles, the drug is contraindicated in patients receiving co-administration of P450-CYP3A4 substrates, including fexofenadine, astemizole, pimozide, or quinidine, as these interactions may lead to increased plasma concentrations of these drugs, electrocardiographic Q to T wave interval (QT) prolongation and, rarely, torsades de pointes. In addition, coadministration of rifampin, carbamazepine, barbiturates, ritonavir, and efavirenz should be avoided. Voriconazole should be used with caution in patients with hypersensitivity to other azole antifungal agents, or with hepatic cirrhosis. Due to the cyclodextrin component, intravenous preparations of voriconazole should be used with caution in patients with renal insufficiency (creatinine clearance <50 ml/min), as the cyclodextrin vehicle may accumulate. Although there are no direct data that indicate that the cyclodextrin in intravenous voriconazole is in fact nephrotoxic, the oral form can be used instead. Dose adjustments are not necessary for oral voriconazole in patients with mild to moderate renal impairment. If intravenous

voriconazole is absolutely necessary in patients with moderate or severe renal insufficiency (creatinine clearance < 50 ml/min), serum creatinine should be monitored closely. For patients receiving hemodialysis, the removal of the drug by hemodialysis is not sufficient to warrant dosage adjustment. Voriconazole should not be used in patients with severe hepatic insufficiency, unless the benefits outweigh the risk of liver problems. Patients also need to avoid direct sunlight, since photosensitivity reactions can occur. Side effects include peripheral edema, rash, nausea, vomiting, and liver dysfunction. Severe liver dysfunction and failure have rarely occurred (15). Visual disturbance (scotomata) occurs in approximately one-third of patients, but the condition is rapidly reversible, and will abate within minutes to hours following discontinuation of the agent (16). Some reports suggest that cutaneous malignancies have been associated with voriconazole use. Metabolism of the drug can be variable, and recent experience indicates a potential need for monitoring of serum levels. Again, drug interactions are common, and medication cross-reference resources should be consulted when instituting therapy.

Posaconazole. Posaconazole has received FDA approval for use as prophylaxis against invasive fungal infections in severely immunocompromised patients and for treatment of oropharyngeal candidiasis that is refractory to fluconazole and itraconazole. In addition, this agent has proven effective when used as salvage therapy in severely immunocompromised patients with refractory infection with *Aspergillus* species (17), and as a treatment for coccidioidomycosis (18). The agent also displays activity against zygomycetes (19) and a variety of other fungi. Posaconazole is contraindicated in patients receiving ergot alkaloids, and in those receiving terfenadine, astemizole, pimozone, or quinidine, as these interactions may lead to increased plasma concentrations of these drugs with QT prolongation (20). Common adverse effects include diarrhea and abdominal discomfort, and serious side effects include occasional hepatic dysfunction, in addition to long QT syndrome. Posaconazole has saturable absorption, requiring adequate dietary fat that limits oral dosing to approximately 800 mg per day. The optimal way to provide the drug is 200 mg four times per day, and with fatty meals when possible. Dose adjustments for posaconazole are not necessary in patients with mild to severe hepatic insufficiency or renal impairment. Dose adjustments are also not necessary after dialysis. Appropriate clinical monitoring is indicated, including liver function tests at the start and during the course of therapy, and assessment of serum potassium, magnesium, and calcium levels, with rigorous correction of levels as needed before initiating therapy. As additional drug interactions may emerge, medication cross-reference resources should be consulted when instituting treatment.

Recommendations. In patients receiving itraconazole, voriconazole, or posaconazole, we recommend measurements of drug levels in serum to be certain that the drug is being absorbed and to guide treatment (AII).

In patients with renal insufficiency (creatinine clearance < 50 ml/min), we suggest reducing the dose of fluconazole by 50% (BIII).

Remark. Patients undergoing hemodialysis require redosing after each dialysis session.

Echinocandins

The echinocandins are an entirely novel class of antifungal agents that disrupt fungal cell walls through inhibition of the 1,3- β -glucan synthase complex. Thus, they have been referred to as the "penicillins of the antifungal armamentarium." Currently, three agents are available: caspofungin, micafungin, and anidulafungin.

Caspofungin. Caspofungin exhibits fungicidal activity against *Candida* species and fungistatic activity against *Aspergillus* species. Caspofungin has been used primarily for candidiasis, treatment of febrile neutropenia, and for salvage therapy of invasive aspergillosis. Laboratory studies support activity against *Pneumocystis* species and some other fungal infections, although clinical data are lacking (21, 22). Caspofungin is only administered via intravenous infusion, with dosage adjustment being required in the case of hepatic impairment. The medication is contraindicated in patients with hypersensitivity, and precaution should be exercised in patients with liver impairment, those who are pregnant, and those concomitantly receiving cyclosporine. Common side effects include increased liver enzymes, nausea, facial swelling, headache, and pruritus. Notably, caspofungin and the other echinocandins are not inhibitors or inducers of the cytochrome metabolism enzymes. However, drug-drug interactions may still be observed, especially with cyclosporine and tacrolimus, rifampin, and certain anti-HIV drugs.

Micafungin. Like caspofungin, micafungin also has activity against *Candida* and *Aspergillus* species. This agent has been approved for treatment of invasive candidiasis, for prophylaxis of stem cell transplantation patients against *Candida*, and for *Candida* esophagitis (23). Precaution should be used in patients with prior hypersensitivity to other echinocandins. Serious hypersensitivity reactions, including anaphylaxis and shock, have rarely occurred. Side effects include phlebitis; rash; abdominal discomfort with nausea, vomiting, or diarrhea; and hyperbilirubinemia.

Anidulafungin. Anidulafungin is the most recently approved echinocandin, and has received approval for use in candidemia, candidiasis, and candidal esophagitis, with additional activity exhibited against *Aspergillus* species (22). Studies of its relative activity in comparison to other agents are underway. This agent is generally well tolerated, but should be infused slowly. Common side effects include diarrhea and hypokalemia. Serious adverse reactions include deep vein thrombosis and, rarely, liver toxicity. The drug should be used cautiously in patients with liver dysfunction, and appropriate clinical monitoring should be implemented in these patients. At present, all three of the currently licensed echinocandins should be viewed as equally effective for candidemia.

TREATMENT OF HISTOPLASMOSIS

Histoplasma capsulatum is a dimorphic fungus that is endemic to the Ohio, Missouri, and Mississippi River valleys in the United States, as well as some river valleys in Central America. Severity of illness after inhalational exposure to *Histoplasma capsulatum* depends on the intensity of exposure, as well as the immune status and underlying lung architecture of the host, and plays a major role in treatment decisions (Table 3). The chronic manifestations of healed histoplasmosis will be briefly mentioned and, as a rule, do not require specific antifungal therapy. In all instances, severe progressive disseminated disease, as well as CNS involvement, require initial treatment with amphotericin B, while mild to moderate disease can usually be treated with itraconazole (AII).

Pulmonary Nodules

Although not treated with antifungal agents, asymptomatic pulmonary nodules due to recent or remote *Histoplasma* exposure are common and diagnostically challenging, as they mimic malignancy. Often these nodules are biopsied or excised, and may on occasion stain positively for *Histoplasma*. Universally, when *Histoplasma* cannot be cultured, antifungal treatment is not recommended (EIII). The time to calcification is variable and cannot generally be used alone to absolutely

TABLE 3. TREATMENT RECOMMENDATIONS FOR HISTOPLASMOSIS

Disease Manifestation	Treatment Recommendations	Comments
Mild pulmonary histoplasmosis; therapy deemed necessary	Itraconazole (200 mg twice daily for 12 wk)	Liposomal amphotericin is preferred in patients with renal insufficiency.
Moderately to severely ill pulmonary histoplasmosis	Amphotericin B (0.7 mg/kg/day) $\pm$ corticosteroids for 1–2 wk, then itraconazole (200 mg twice daily for 12 wk)	Consider itraconazole serum level at 2 wk of therapy. Monitor renal and hepatic function.
Chronic pulmonary histoplasmosis	Itraconazole (200 mg twice daily for 12–24 mo)	Continue treatment until no further radiographic improvement. Monitor for relapse after treatment is stopped. Itraconazole serum level at 2 wk, then every 3–6 mo recommended.
Progressive disseminated histoplasmosis	Lipid formulation amphotericin B (3–5 mg/kg/d) or amphotericin B (0.7–1.0 mg/kg/d for 1–2 wk), then itraconazole (200 mg twice daily for 12 mo)*	Chronic maintenance therapy may be necessary if immunosuppression cannot be reduced. Monitoring antigen levels may be useful. Monitor renal and hepatic function.

* For mild to moderate disease in progressive disseminated histoplasmosis, itraconazole 200 g twice daily for 12 mo may be an option.

distinguish from malignancy, though some reveal typical central and concentric calcification on CT imaging, which is suggestive of being benign. Moreover, many nodules never calcify. PET scans can also show increased uptake in these histoplasma-induced lesions (24). The decision to pursue diagnosis in this patient population depends on many factors, including smoking status, chronicity, and patient preference. In patients who are symptomatic with pulmonary nodule(s) and associated chest adenopathy, recent infection is presumed and treatment with antifungal agents may be warranted depending on disease severity, as discussed below for the immunocompetent host.

Broncholithiasis

Broncholithiasis occurs when calcified lymph nodes erode into the airway, causing symptoms of dyspnea, wheezing, or hemoptysis. Many times these are managed conservatively and the patient may spontaneously cough the broncholith out of the airway. In instances in which the patient requires intervention, bronchoscopic evaluation is first recommended (BIII). Removing a partially or completely eroded broncholith can usually be safely performed at the time of bronchoscopic evaluation (25), but surgical intervention may be required if broncholithiasis is complicated by obstructive pneumonia, fistula formation, or massive hemoptysis (BIII) (26). Antifungal treatment is not generally recommended (BIII).

Fibrosing Mediastinitis

Fibrosing mediastinitis is uncommon, but is often progressive with distortion and compression of major vessels and central airways. It must be differentiated from granulomatous mediastinitis related to recent infections, malignancy, and chronic pulmonary thromboembolism. Patients may experience symptoms for years prior to diagnosis. Fibrosing mediastinitis can be fatal and, despite lack of proven therapy, some clinicians recommend a 12-week course of itraconazole at 200 mg twice daily (CIII) (27, 28). If radiographic or physiologic improvement is obvious, therapy should be considered for 12 months. The use of corticosteroids is not routinely recommended (DIII), and the role of antifibrotics (for example, tamoxifen) are unclear (CIII) (29). Intravascular stents may be useful in appropriately selected patients—typically those with advanced disease, open airways, and severe manifestations of vascular compromise (BIII) (30). The algorithm for compressive disease of the airway is complicated. The committee suggests considering balloon bronchoplasty, followed by consultation with a surgeon specializing in mediastinal disease, and endobronchial stenting (CIII). Stenting of the airway in benign disease is reserved for those with no other options, and a removable silicone stent is initially preferred (CIII). Endobronchial laser

therapy has been used for hemoptysis related to fibrosing mediastinitis and hyperemic airways (31).

Immunocompetent Hosts with Symptomatic Histoplasma Pneumonia, or with Progressive or Severe Disease

Because healthy individuals with progressive disease are uncommon, recommendations for treatment of immunocompetent patients are based primarily on expert opinion. In healthy individuals, asymptomatic infection follows low-intensity exposures and typically requires no therapy (32). Because effective and minimally toxic oral therapy is now available, 200 mg itraconazole twice daily for up to 12 weeks is appropriate therapy for patients who remain symptomatic after 3 weeks of observation (BIII). In contrast, inhalation exposure to a large inoculum may cause severe pulmonary infection with massive mediastinal lymphadenopathy, hypoxemia, respiratory failure, and acute respiratory distress syndrome (ARDS), even in healthy individuals. In patients with life-threatening pulmonary infections, including patients with severe gas-exchange abnormality, severe toxicity, and rapid progression, amphotericin B deoxycholate (0.7 mg/kg/d) or a lipid formulation of amphotericin (5 mg/kg/d) should be used initially in these severely ill patients (AIII), followed by itraconazole 200 mg twice daily to complete at least a 12-week course once the patient clinically improves (BIII). Initiating therapy with itraconazole 200 mg twice daily for 12 weeks is recommended for patients with mild or moderate disease (BIII). The role of corticosteroids in acute infection is controversial. Patients with hypoxemia associated with diffuse infiltrates and patients with massive granulomatous mediastinitis may benefit as long as steroid therapy is used in combination with antifungal therapy (CIII). The panel felt that prednisone 40–60 mg/day for 1 to 2 weeks was an appropriately conservative regimen (CIII).

Immunocompromised Hosts

In immunosuppressed patients, progressive disseminated histoplasmosis occurs and amphotericin B (0.7–1.0 mg/kg/d to clinical improvement or up to a total of 2 g), or a lipid formulation of amphotericin (3–5 mg/kg/d), is the initial recommendation for patients who are sufficiently ill to require hospitalization. This should be followed by itraconazole, 200 mg twice daily for 12 months once clinical improvement is noted (AII). In one study, initial treatment of patients with AIDS with liposomal amphotericin B (AmBisome) showed a survival benefit (33) (BI). However, patients treated with amphotericin B deoxycholate in this study inadvertently had more severe disease activity, which may have influenced the results in favor of liposomal amphotericin B. Patients with mild to moderate disease can be treated with itraconazole monotherapy. A loading dose of 200 mg three

times daily is recommended for the first 3 days of therapy, followed by 200 mg twice daily for 12 months (AII) (34). Monitoring of itraconazole levels is useful and should be performed using either the bioassay or HPLC methods. Therapeutic reference ranges should be obtained from the local laboratory and testing method, since the effective range will vary with the method employed. In general, the bioassay therapeutic range is believed to be between 1 and 10 $\mu\text{g/ml}$. The reference ranges for various HPLC assays vary by the methods used, though they are generally in ranges three to five times lower than those obtained through bioassay methods.

Patients with HIV and AIDS may require prolonged itraconazole maintenance therapy (e.g., itraconazole 200 mg twice daily) after appropriate initial therapy (35). However, when effective immune reconstitution occurs, maintenance therapy generally can be safely discontinued when CD4 counts greater than 200/ μl are achieved (36) (BII). In those patients who remain immunosuppressed and require lifelong maintenance therapy, *Histoplasma* polysaccharide antigen levels, checked several times a year, should be monitored in urine and serum, as a rise in antigen levels may predict relapse (BIII). The use of glucocorticoids in immunocompromised patients with severe hypoxemia and diffuse infiltrates, such as in the setting of immune reconstitution inflammatory syndrome which can occur with histoplasmosis, remains poorly studied and controversial (37). However, the writing group felt that prednisone 40–60 mg/day for 1 to 2 weeks was an appropriately conservative regimen if deemed useful on a patient-by-patient basis (CIII). Patients with AIDS who live in endemic areas, particularly those who do not exhibit significant immune reconstitution through HAART reflected by CD4 cells greater than 200/ μl , or those with a high likelihood of occupational or recreational exposure, may be considered for prophylaxis with itraconazole 200 mg/day (38); however, whether the benefits outweigh the cost and risk is not well established (BII). In addition, recent treatment with anti-tumor necrosis factor- α (TNF- α) agents has also been associated with histoplasmosis, as well as other endemic and opportunistic fungal infections (39). Clinicians should be aware of this association and have a high index of suspicion for this diagnosis in such patients. In addition, adrenal insufficiency has been estimated to complicate disseminated histoplasmosis in 7% of cases, and this possibility should be considered, particularly in patients who do not respond well to therapy (40).

Patients with underlying structural lung disease (particularly emphysema) may develop “chronic pulmonary histoplasmosis.” This condition has been observed during histoplasmosis outbreaks when acute infection occurs in patients with centrilobular emphysema or other forms of upper lobe structural disease. The clinical and radiographic findings may resemble those classically seen in reactivation tuberculosis, and infection is likely to progress if not treated (41). However, it needs to be emphasized that current concepts indicate that chronic pulmonary histoplasmosis does *not* represent reactivation of a prior infection (42). Treatment failures commonly occur and provide a rationale for prolonged treatment (43). Itraconazole given at 200 mg twice daily for 12 to 24 months is the current treatment of choice for chronic pulmonary histoplasmosis (AIII). Itraconazole levels should be monitored to verify that the patient is absorbing the agent. Amphotericin B can alternatively be used if clinical severity warrants (41). *Histoplasma* antigen testing, complement fixation titers, and gel diffusion tests have no role in following treatment efficacy in patients with chronic pulmonary histoplasmosis.

Although older studies suggest that fluconazole and ketconazole can be used to treat both acute and chronic pulmonary histoplasmosis, they are inferior to itraconazole and should be used only in special circumstances or when itraconazole is not

tolerated (DII). Voriconazole and posaconazole are active against *H. capsulatum* and have been successfully used in salvage therapy (44–48). The echinocandins do not appear to be an effective treatment for *Histoplasma* infection (49).

Recommendations. IMMUNOCOMPETENT HOSTS WITH *HISTOPLASMA*-RELATED PULMONARY NODULES, BRONCHOLITHIASIS, OR FIBROSING MEDIASTITIS. Among asymptomatic patients with pulmonary nodules in whom *Histoplasma* cannot be cultured, we recommend that antifungal treatment not be used (DI).

In most patients with broncholithiasis, we recommend that antifungals not be used (BIII).

In selected patients with broncholithiasis who require intervention, such as those with significant hemoptysis, we suggest bronchoscopic evaluation and removal of the broncholith either bronchoscopically or surgically (BII).

Among selected patients with broncholithiasis complicated by obstructive pneumonia, fistula, or massive hemoptysis, we suggest surgical intervention (BII).

In patients with fibrosing mediastinitis, some clinicians recommend itraconazole 200 mg twice daily for 12 weeks (CIII). In patients with radiographic or physiologic improvement after an initial 12 weeks of therapy, we suggest longer treatment, up to 12 months (CIII). In these patients, we also suggest that antifibrotic agents and systemic glucocorticosteroids not be used (DII).

In selected patients with fibrosing mediastinitis and severe vascular or airway compromise, we suggest placing intravascular stents (BII), bronchoplasty, and/or placing endobronchial stents, if appropriate expertise is available (BIII). If a decision is made to place a stent, we suggest initially using removable stents (BIII).

IMMUNOCOMPETENT HOSTS WITH SYMPTOMATIC, PROGRESSIVE, OR SEVERE PULMONARY HISTOPLASMOSIS. In asymptomatic patients, we recommend that no antifungal treatment be used (BII).

In symptomatic patients with mild pulmonary histoplasmosis, who remain symptomatic after 3 weeks of observation, we suggest itraconazole 200 mg twice daily for up to 12 weeks (BIII).

In selected patients with mild to moderate pulmonary histoplasmosis, we suggest initiating treatment with itraconazole 200 mg twice daily rather than with amphotericin B (BIII).

In patients with severe pulmonary histoplasmosis, such as those with life-threatening pulmonary infections including patients with severe gas-exchange abnormality, severe toxicity, and rapid progression, we recommend amphotericin B 0.7 mg/kg/day until clinical improvement is observed or until a cumulative dose of 2 g of amphotericin B is reached (BI). In patients who improve clinically after initial treatment with amphotericin B, we suggest maintenance itraconazole 200 mg twice daily for at least 12 weeks (BII).

In patients with severe pulmonary histoplasmosis with diffuse pulmonary infiltrates or massive granulomatous mediastinitis, we suggest adjunctive systemic glucocorticosteroid therapy be used (CII).

Remark. Prednisone 40–60 mg/day (or equivalent) for 1 to 2 weeks seems appropriate in these patients.

In patients with pulmonary histoplasmosis, we suggest itraconazole rather than fluconazole or ketoconazole (CII).

Remark. In selected patients who do not tolerate itraconazole, fluconazole or ketoconazole may still be used.

IMMUNOCOMPROMISED HOSTS WITH PULMONARY HISTOPLASMOSIS OR WITH PROGRESSIVE OR DISSEMINATED DISEASE, OR WITH CHRONIC PULMONARY HISTOPLASMOSIS. In patients with mild to moderate histoplasmosis, we recommend itraconazole 200 mg three times daily for 3 days followed by 200 mg twice daily for 12 months (CI).

In patients with severe progressive disseminated histoplasmosis requiring hospitalization, we recommend amphotericin

B 0.7–1.0 mg/kg/day (or a lipid formulation of amphotericin B 3–5 mg/kg/d) until clinical improvement is observed or until a cumulative dose of 2 g of amphotericin B is reached (BII). In patients who improve clinically after initial treatment with amphotericin B, we suggest itraconazole 200 mg twice daily for 12 months (CI).

In patients with AIDS and progressive disseminated histoplasmosis who completed 12 months of initial itraconazole therapy, we suggest itraconazole 200 mg twice daily until effective immune reconstitution occurs (i.e., CD4+ T cell counts > 200/ μ l) (CII).

In patients with AIDS who remain immunosuppressed and require lifelong maintenance therapy, we suggest monitoring *Histoplasma* polysaccharide antigen levels in urine and serum several times per year (BIII).

In patients with chronic pulmonary histoplasmosis, we recommend itraconazole 200 mg twice daily for 12 to 24 months rather than no antifungal treatment (BI), and suggest that *Histoplasma* antigen is not monitored (BIII).

In patients with severe chronic pulmonary histoplasmosis, we recommend initial treatment with amphotericin B over itraconazole (BII).

In selected immunocompromised patients with severe pulmonary histoplasmosis and diffuse pulmonary infiltrates, we suggest adjunctive systemic glucocorticosteroid therapy (BII).

Remark. Prednisone 40–60 mg/day (or equivalent) for one to two weeks seems appropriate in these patients.

TREATMENT OF SPOROTRICHOSIS

Introduction

Sporotrichosis is an illness caused by the dimorphic fungus *Sporothrix schenckii*. The organism is found throughout the world, and is associated with various forms of vegetation. The most common form of the infection is caused by inoculation of the organism into skin and subcutaneous tissues. The usual presentation of the disease is the characteristic lymphocutaneous or ulcerative skin form of sporotrichosis. Occasionally patients will inhale the organism, leading to the development of pulmonary sporotrichosis, which may occasionally disseminate to various parts of the body, predominantly to large joints. The treatment recommendations for sporotrichosis are derived predominantly from nonrandomized trials, case series, and case reports (50–52). There have been no randomized controlled therapeutic trials. Itraconazole remains the drug of choice for most forms of sporotrichosis (53). Doses range from 200 mg/day for the lymphocutaneous form to 200 mg twice daily for pulmonary and osteoarticular disease (BIII). Conventional amphotericin B deoxycholate or a lipid formulation of amphotericin is used for meningeal disease and may be used for severe pulmonary and osteoarticular disease in a course of 1 to 2 g total dose (BIII). Relapse following therapy is unfortunately common.

Recommendations. In patients with mild to moderately severe pulmonary sporotrichosis, based on the extent of radiographic involvement and oxygenation status, we suggest itraconazole 200 mg twice daily, with a total duration of therapy generally of 3 to 6 months based upon overall clinical response (BIII).

In patients with severe pulmonary sporotrichosis, such as those with life-threatening pulmonary infections including patients with severe gas-exchange abnormality, severe toxicity, and rapid progression, we suggest amphotericin B 0.7 mg/kg/day until clinical improvement is observed or until a cumulative dose of 1 to 2 g of amphotericin B is reached, followed by itraconazole 200 mg twice daily, with total duration of therapy generally of 3 to 6 months based upon overall clinical response (BIII).

TREATMENT OF BLASTOMYCOSIS

Introduction

Blastomyces dermatidis is a dimorphic fungus endemic in the central and southeastern United States. Blastomycosis is acquired by inhalation and can present as an acute, subacute, or even chronic infection. A small number of cases present as an infectious ARDS with fulminant diffuse pneumonia (54). The wide range of less severe pulmonary presentations includes lobar pneumonia, mass lesions, single or multiple nodules, and chronic fibronodular or fibrocavitary infiltrates. Dissemination from the lung is generally believed to occur in a minority of cases, either concurrent with the pulmonary infection or after resolution of a clinical or subclinical primary infection (usually within 1 or 2 yr) (55). It is unknown whether these delayed cases represent a manifestation of reactivation of the primary infection. The usual pattern of spread is to skin and bone. Less than 5% of disseminated cases involve the central nervous system, the meninges, or, less commonly, the brain itself. In immunosuppressed patients, especially those with AIDS, the disease is more severe and the pace of illness is accelerated (56, 57). Considerations for treatment of blastomycosis have to be viewed in the context of this wide spectrum of clinical illness (Table 4).

Immunocompetent Hosts

The vast majority of clinically recognized cases are mild to moderate in severity, involving the lung and/or the skin and bones. For these infections, the usual treatment is itraconazole 200 mg orally twice daily for 6 months (AII) (43, 58, 59). This treatment is highly effective and is the same for pulmonary infections and for nonmeningeal dissemination (accompanying pulmonary disease or in isolation), except that treatment duration is extended to 12 months when bones are involved (BII) (59–63). Thus, a 6- to 12-month course of oral itraconazole is appropriate treatment for most patients who present with blastomycosis. The challenge is to define the range of treatment options for the small minority of patients with the most difficult and life-threatening infections. Because patients with very severe infection, including all patients with CNS disease, were excluded by protocol from the large clinical trials that showed itraconazole equal to amphotericin B deoxycholate, the latter agent remains the gold standard for such patients. It should be noted, however, that subsequent case reports do suggest efficacy of itraconazole for patients who are quite ill (63, 64).

Life-threatening pulmonary infections include patients with severe gas-exchange abnormality, severe toxicity, and rapid progression. The recommended treatment is intravenous amphotericin B deoxycholate (0.7–1.0 mg/kg/d) to a total cumulative dose of 1.5–2.5 g (AII) (58, 65). Treatment can be given daily until clinical improvement has been established, and then three times weekly to completion (AIII) (65). Lipid formulations of amphotericin should be used for patients with pre-existing renal failure or with renal complications from amphotericin B deoxycholate. The usual daily dosage is 5 mg/kg/day, but even higher dosing has been used (BIII). Although there is a large positive experience in clinical practice, there are no disease-specific clinical trial data proving equivalency of lipid formulations of amphotericin versus amphotericin B deoxycholate in blastomycosis, and the total cumulative dose and duration of required treatment have not been studied. In current clinical practice, sequential therapy is often used after initial therapy with either agent. Amphotericin B deoxycholate (or lipid formulation amphotericin) is used until clinical improvement is achieved (500–1,000 mg of amphotericin B deoxycholate or 1–3 wk of lipid formulation amphotericin),

TABLE 4. TREATMENT RECOMMENDATIONS FOR BLASTOMYCOSIS

Disease Manifestation	Treatment Recommendations	Comments
Mild to moderately ill patients with pulmonary and nonmeningeal disseminated blastomycosis	Itraconazole (200 mg twice daily for 24 wk)	Monitor levels to insure absorption. Consider liquid preparations.
Skin disease	Itraconazole (200 mg twice daily for 24 wk)	Monitor levels to insure absorption. Consider liquid preparations.
Bone disease	Itraconazole (200 mg twice daily for 12 mo)	Monitor levels to insure absorption. Consider liquid preparations.
Life-threatening severe blastomycosis, including ARDS	Liposomal amphotericin B (5 mg/kg/d) or amphotericin B (0.7–1.0 mg/kg/d) until clinical improvement, then itraconazole (200 mg twice daily for 6–12 mo)	Consider concurrent corticosteroids for severe gas-exchange abnormalities. For immune-suppressed patients, treat for a minimum of 12 mo and indefinitely for AIDS without immune reconstitution.
Meningeal infection	Liposomal amphotericin B (5 mg/kg/d) or amphotericin B (0.7–1.0 mg/kg/d) until clinical improvement, and concurrent or sequential itraconazole (400 mg/d) or fluconazole (400–800 mg/d) for 6–12 mo	For immune-suppressed patients, treat for a minimum of 12 mo and indefinitely for AIDS without immune reconstitution.

followed by itraconazole 200 mg orally twice daily for 6 months (BIII) (58). Thus, it is difficult to gauge the optimal duration of lipid formulation amphotericin B treatment, since it is seldom used for the entire treatment course. Six to eight weeks of amphotericin administration has been suggested depending on treatment response, only by comparison to the treatment of other fungal infections.

Meningeal infections are also treated differently due to high protein binding and poor CNS penetration of itraconazole. The recommended treatment is amphotericin B deoxycholate at a dose of 0.7 mg/kg/day, to a total dose of at least 2 g (BIII) (58, 65). Lipid formulations of amphotericin B may be used in patients who cannot tolerate the standard deoxycholate formulation. Lipid formulations of amphotericin B have the theoretical benefit of higher brain tissue levels (versus amphotericin B deoxycholate) in animal models. There are case reports of successful retreatment of CNS blastomycosis with lipid formulation amphotericin B after failure of amphotericin B deoxycholate (66, 67). Triazoles alone should not be used in blastomycotic meningitis (CIII). However, combination therapy may be useful. High-dose fluconazole (400–800 mg daily, either intravenous or oral) can be used together with amphotericin B deoxycholate (or lipid formulation amphotericin B) from onset, or used in sequence after initial improvement. The time course of fluconazole treatment should be extended to at least 6 months. Although fluconazole is less effective than itraconazole for pulmonary and nonmeningeal disseminated blastomycosis (68, 69), it has been used for meningitis because of better CNS penetration (CIII). Voriconazole, a newer triazole, is intermediate between itraconazole and fluconazole in terms of CNS penetration, and in animal models has efficacy against blastomycosis (70, 71). It is attractive conceptually as the triazole component of a combination or sequential strategy for meningitis (CIII), but supporting clinical data is limited to individual case reports and small series of patients (72, 73).

Treatment of Immunosuppressed Hosts

Blastomycosis in immunosuppressed patients is another setting in which the standard 6- to 12-month course of oral itraconazole is often altered, again based on very limited specific data. The basic principle is that immunosuppressed patients have higher mortality and likely require more aggressive and prolonged therapy (56, 57). Recommended treatment for pulmonary and nonmeningeal blastomycosis in moderately immunosuppressed patients, such as solid organ recipients, includes sequential therapy with amphotericin B deoxycholate (or liposomal amphotericin B in cases of renal insufficiency or intolerance

of amphotericin B deoxycholate) until clinical improvement, followed by oral itraconazole 200 mg twice daily for a minimum of 12 months. In mild to moderate clinical infections, itraconazole from the onset of therapy may be adequate. For patients with AIDS, lifetime maintenance, such as with itraconazole, is necessary unless immunity is fully restored, with CD4 lymphocytes greater than 200/ μ l for 3 months (BII).

CNS involvement may also occur in immunosuppressed patients, either isolated or more likely as part of widespread dissemination. Mortality is high and treatment should be aggressive. Combination therapy is often used, again without specific supporting data. One option is amphotericin B deoxycholate (or liposomal amphotericin B) together with high dose fluconazole (400–800 mg daily) from onset. The amphotericin B deoxycholate (or liposomal amphotericin B) component is continued to clinical improvement and then fluconazole is continued for at least an additional 12 months. Lifetime maintenance therapy, such as with fluconazole, is recommended when AIDS without immune reconstitution is the underlying immunosuppressive illness (AII). As discussed previously, liposomal amphotericin B has the theoretical benefit of achieving higher brain tissue levels in animal models and voriconazole has some attraction as a potential triazole component, but there are no disease-specific data comparing one regimen to another (CII).

There are two other specific clinical circumstances that merit comment. First, if CNS disease progresses on amphotericin B deoxycholate therapy or develops while a patient is being treated with itraconazole for pulmonary or non-CNS-disseminated disease, then a change in strategy is warranted (64, 67, 69, 74). A reasonable but unproven regimen might be combination therapy with liposomal amphotericin B plus fluconazole 800 mg daily to clinical improvement, followed by fluconazole for 6 months (immunocompetent), 12 months (immunocompromised/non-AIDS), or indefinitely (AIDS without satisfactory immune reconstitution) (BIII). Voriconazole 200 mg twice daily might be an alternative for fluconazole in the above regimen, based on pharmacokinetic properties and *in vitro* sensitivities (CIII). Surgical resection may play a role in some patients with focal CNS disease, in combination with aggressive antifungal chemotherapy.

Second, patients with highly unstable pulmonary or disseminated blastomycosis who require advanced physiologic support (including mechanical ventilation, advanced oxygenation techniques, and vasopressors) have a guarded prognosis. Many have severe ARDS. A reasonable but unproven regimen might be amphotericin B deoxycholate or liposomal amphotericin B plus itraconazole 200 mg twice daily until clinical

improvement, followed by oral itraconazole for 6 months (immunocompetent), 12 months (immunocompromised/non-AIDS), or indefinitely (AIDS) (CIII). Voriconazole 200 mg twice daily might be substituted for itraconazole in the above regimen, based on pharmacokinetic properties and *in vitro* activity (CIII). A role for corticosteroids for severe diffuse pulmonary disease is not proven, but they are sometimes used to try to improve severe hypoxemia during the initial and most unstable period, together with mandatory appropriate antifungal therapy (75). In addition, the use of glucocorticoids in immunocompromised patients with severe hypoxemia and diffuse infiltrates related to blastomycosis, such as in the setting of immune reconstitution inflammatory syndrome, also remains poorly studied and controversial. As discussed above for histoplasmosis, the writing group felt that adjunctive corticosteroid doses in the range of 40–60 mg prednisone daily for 1 to 2 weeks was an appropriately conservative regimen if deemed useful on a patient-by-patient basis (CIII).

Additional Treatment Considerations

1. Special consideration should be given for treating patients with blastomycosis who are pregnant. In these patients, amphotericin B is preferred over the azole agents. Amphotericin B and its lipid derivatives are rated class B for pregnancy, while fluconazole, itraconazole, and posaconazole are class C drugs, and voriconazole is a class D drug (76).
2. The high efficacy of itraconazole for the great majority of blastomycosis cases has been proven in large clinical trials that will not likely be repeated with voriconazole or with newer triazoles such as posaconazole, despite some theoretical advantages for those newer agents in absorption and tissue penetration. Since there likely will be no prospective studies comparing these agents to itraconazole for either standard cases or in special situations such as CNS disease, there also will likely be no strong evidence-based guidelines forthcoming that will advance current preferences beyond those outlined above.
3. Echinocandins likely have no role (either alone, in combination, or sequentially) in treatment of blastomycosis, even in situations warranting a nontraditional approach (DIII). Although the echinocandins have some activity *in vitro*, clinical efficacy of these agents against *Blastomyces* has not been demonstrated (77).
4. The prostate, like the CNS, can serve as a sanctuary site with respect to itraconazole with its high protein binding. Lipid formulations of amphotericin B and newer triazoles with less protein binding, sometimes in concert with surgery, have been used successfully in some cases (CII).

Recommendations. IMMUNOCOMPETENT HOSTS. In patients with mild to moderate pulmonary blastomycosis, we recommend oral itraconazole 200 mg twice daily for 6 months (AII).

In patients with severe pulmonary blastomycosis, we recommend amphotericin B 0.7–1.0 mg/kg/day daily until clinical improvement is observed (BII), followed by continuation of amphotericin B 0.7–1.0 mg/kg three times weekly, until a cumulative dose of 1.5–2.5 g is reached (BII). Once clinical improvement is observed, we suggest oral itraconazole 200 mg twice daily for 6 months (BII).

Remarks. In patients with renal failure, lipid formulations of amphotericin are preferred.

Because patients with very severe blastomycosis have been excluded from clinical studies that compared itraconazole to

amphotericin B, there is serious uncertainty about the relative efficacy of itraconazole compared with amphotericin.

In patients with pulmonary blastomycosis and bone involvement, we suggest prolonging treatment with itraconazole to 12 months (CII).

In patients with pulmonary blastomycosis and concomitant CNS involvement, we suggest:

- liposomal amphotericin B 0.7 mg/kg/day until a cumulative dose of 2 g is reached (BII);
- triazoles should not be used as monotherapy for meningeal blastomycosis (DII);
- high dose intravenous or oral fluconazole 400–800 mg daily may be provided as an add-on therapy to intravenous amphotericin B in patients with severe or refractory disease, with the total duration of fluconazole therapy extended for at least 6 months (BIII).

IMMUNOCOMPROMISED HOSTS. In patients with severe pulmonary blastomycosis without CNS involvement, we recommend amphotericin B 0.7 mg/kg/day until clinical improvement is observed (BII). Once clinical improvement is observed, we recommend oral itraconazole 200 mg twice daily for at least 12 months (BII).

In patients with mild to moderate pulmonary blastomycosis without CNS involvement, we suggest oral itraconazole 200 mg twice daily for at least 12 months (BIII).

When AIDS is involved, we suggest oral itraconazole 200 mg/day indefinitely or until immunity is fully restored (BII).

In patients with pulmonary blastomycosis and concomitant CNS involvement, we recommend:

- combined therapy with amphotericin B 0.7 mg/kg/day together with intravenous or oral fluconazole 400–800 mg daily from the onset until clinical improvement is observed (BIII);
- use of fluconazole for at least 12 months total after discontinuation of combined intravenous treatment with amphotericin B and high-dose fluconazole (BIII);
- use of liposomal amphotericin B rather than amphotericin B deoxycholate should be considered due to theoretic better CNS penetration (CIII);
- triazoles are not used as monotherapy (DII);
- patients with AIDS should continue to receive oral fluconazole 400 mg per day indefinitely or until immunity is restored (AII).

In patients with pulmonary blastomycosis with new or progressing CNS involvement despite amphotericin B monotherapy, we suggest:

- combined therapy with liposomal amphotericin B 5 mg/kg/day until clinical improvement is observed, together with intravenous or oral fluconazole 800 mg/day (CIII);
- fluconazole is used for at least 6 months in immunocompetent patients, and at least 12 months in immunocompromised patients, after discontinuation of combined treatment with amphotericin B and fluconazole (CIII);
- patients with AIDS receive oral fluconazole 400 mg daily indefinitely or until immunity is restored (AII).

In some carefully selected patients with blastomycosis and focal CNS lesions, consideration of surgical resection of the focal CNS lesions may occasionally be considered, if appropriate expertise is available (CIII).

In critically ill patients with pulmonary blastomycosis, we suggest:

- combined therapy with amphotericin B (0.7–1.0 mg/kg amphotericin B deoxycholate or 5 mg/kg daily liposomal amphotericin B) until clinical improvement is observed, together with oral itraconazole 200 mg/day (CII);
- following the initial intravenous therapy, oral itraconazole is used for at least 6 months in immunocompetent patients, and at least 12 months in immunocompromised patients, after discontinuation of combined treatment with amphotericin B and itraconazole (CII);
- after initial therapy is complete, patients with AIDS should receive oral itraconazole 200 mg/day indefinitely, or until immunity is restored (CII). Voriconazole 200 mg twice daily may be used as an alternative to itraconazole (CIII).

In selected critically ill patients with severe pulmonary blastomycosis, such as blastomycosis-associated ARDS, we suggest consideration of adjunctive systemic glucocorticosteroids (CIII). Prednisone 40–60 mg daily (or equivalent) for 1 to 2 weeks seems appropriate in these patients.

In patients with pulmonary blastomycosis with new or progressing CNS involvement despite amphotericin B monotherapy, we suggest:

- combined therapy with liposomal amphotericin B 5 mg/kg/day until clinical improvement is observed, together with intravenous or oral fluconazole 800 mg/day (CIII);
- fluconazole is used for at least 6 months in immunocompetent patients, and at least 12 months in immunocompromised patients, after discontinuation of combined treatment with amphotericin B and fluconazole (CIII);
- patients with AIDS receive oral fluconazole 400 mg daily indefinitely or until immunity is restored (AII);
- Voriconazole 200 mg twice daily may be considered as an alternative to fluconazole, though extensive disease-specific data are currently lacking (CIII).

In some carefully selected patients with blastomycosis and focal CNS lesions, consideration of surgical resection of the focal CNS lesions may occasionally be considered, if appropriate expertise is available (CIII).

In critically ill patients with pulmonary blastomycosis, we suggest:

- combined therapy with amphotericin B (0.7–1.0 mg/kg amphotericin B deoxycholate or 5 mg/kg daily liposomal amphotericin B) until clinical improvement is observed, together with oral itraconazole 200 mg/day (CII);
- following the initial intravenous therapy, oral itraconazole is used for at least 6 months in immunocompetent patients, and at least 12 months in immunocompromised patients, after discontinuation of combined treatment with amphotericin B and itraconazole (CII);
- after initial therapy is complete, patients with AIDS should receive oral itraconazole 200 mg/day indefinitely, or until immunity is restored (CII);
- Voriconazole 200 mg twice daily may be considered as an alternative to itraconazole, though this is based largely on *in vitro* sensitivities and limited case based data (CIII).

TREATMENT OF COCCIDIOIDOMYCOSIS

Coccidioidomycosis is caused by the soil-dwelling fungi *Coccidioides immitis* and *Coccidioides posadasii* that are localized to relatively arid regions of the Western hemisphere. The areas of highest endemicity in North America are the San Joaquin Valley of California, the south-central region of Arizona, and northwestern Mexico. The vast majority of cases of coccidioidomycosis are acquired by inhalation. Approximately 60% of infections are asymptomatic (78). Many of the remainder are associated with a pulmonary syndrome resembling other community-acquired pneumonia (CAP) syndromes or an upper respiratory tract infection. Acute pulmonary coccidioidomycosis may be distinguished from CAP by its lack of response to antibacterial therapy, and sometimes by hilar adenopathy, peripheral blood eosinophilia, severe fatigue, night sweats, and the presence of erythema multiforme or erythema nodosum. The diagnosis can be established by the presence of anticoccidioidal antibody in the serum, measurable by ELISA, immunodiffusion, or by tube precipitin and complement fixation assays. The diagnosis can also be established by the identification of coccidioidal spherules in tissue or by isolating the fungus by culture from a clinical specimen. Because acute primary pulmonary coccidioidomycosis is frequently self-limited, many cases appear to respond to antibacterial antibiotics and are consequently misdiagnosed as CAP. In endemic regions, coccidioidomycosis may be responsible for nearly one-third of patients presenting with lower respiratory tract symptoms (79).

Immunocompetent Patients

Most cases of primary pulmonary coccidioidomycosis in individuals without identified risk factors are self-limited and do not require treatment (BIII) (Table 5) (78). Therapy of primary pulmonary coccidioidomycosis should be considered when symptoms persist for more than 6 weeks or for especially severe acute disease (80). The principles of therapy in this group are identical to those discussed next for treatment of immunosuppressed patients and other patients at risk for disseminated disease.

Immunosuppressed Patients and Others at Risk for Disseminated Disease

Therapy for primary pulmonary coccidioidomycosis should be considered for patients with impaired cellular immunity, such as those with solid-organ transplants, those with HIV infection with peripheral blood CD4 cell counts less than 200/ μ l, and in those with co-morbidities likely to be adversely affected by ongoing primary infection, such as chronic lung disease, chronic renal failure, or congestive heart failure (BIII) (Table 5). Patients receiving TNF- α inhibitor therapy are also at increased risk for developing symptomatic coccidioidomycosis (81). Patients with diabetes mellitus are likely to develop chronic pulmonary coccidioidomycosis, particularly cavitary disease, and require close monitoring, with clinical assessment and radiography every 1 to 2 months until the cavity resolves or stabilizes (82). Cavitary disease can be complicated by hemoptysis, which independently represents an indication for therapy. All patients with primary pulmonary coccidioidomycosis should be followed for at least 1 year to assure complete resolution and absence of complications (BIII). A small fraction of patients develop persistent pulmonary disease or dissemination. Patients with solid-organ transplants and those with HIV infection and depressed CD4 cell counts are at particularly high risk for dissemination. African-American and Filipino-American men are also at increased risk for developing disseminated coccidioidomycosis, as are pregnant women who experience coccidioidal infection during the second or third trimester (83). The most

TABLE 5. RECOMMENDED INITIAL THERAPY FOR COCCIDIOIDOMYCOSIS

Disease Manifestation	Nonimmunocompromised Host	Immunocompromised Host
Primary pulmonary	No therapy in most; fluconazole (400 mg/d) or itraconazole (400 mg/d) for 3–6 mo in selected cases.*	Fluconazole (400 mg/d) or itraconazole (400 mg/d) for 3–6 mo or longer depending on clinical response.
Pulmonary nodule	No therapy.	Consider fluconazole (400 mg/d) or itraconazole (400 mg/d) during periods of significant immune suppression.
Pulmonary cavity	No therapy. Consider therapy in some cases†; in those consider fluconazole (400 mg/d) or itraconazole (400 mg/d) for 3–6 mo or longer until cavity and symptoms stabilize.	Fluconazole (400 mg/d) or itraconazole (400 mg/d) for 12–18 mo or longer until cavity and symptoms stabilize.
Diffuse pulmonary	Liposomal amphotericin B (5 mg/kg/d) or amphotericin B (0.7–1.0 mg/kg/d) until clinical improvement, followed by fluconazole (400 mg/d) or itraconazole (400 mg/d) for at least another year.	Liposomal amphotericin B (5 mg/kg/d) or amphotericin B (0.7–1.0 mg/kg/d) until clinical improvement, followed by fluconazole (400 mg/d) or itraconazole (400 mg/d) for at least a year. ‡For ongoing immune suppression consider long-term maintenance with azole.
Disseminated, nonmeningeal (including bone disease)	Fluconazole (400 mg/d) or itraconazole‡ (400 mg/d) for at least a year and until clinical improvement and stabilization; in severe cases, liposomal amphotericin B (5 mg/kg/d) or amphotericin B (0.7–1.0 mg/kg/d) until clinical improvement followed by fluconazole (400 mg/d) or itraconazole (400 mg/d) for at least another year.	Fluconazole (400 mg/d) or itraconazole‡ (400 mg/d) for at least a year and until clinical improvement and stabilization. In severe cases, liposomal amphotericin B (5 mg/kg/d) or amphotericin B (0.7–1.0 mg/kg/d) until clinical improvement followed by fluconazole (400 mg/d) or itraconazole (400 mg/d) for at least another year.
Meningitis	Fluconazole (400–1,000 mg/d) or itraconazole (400–600 mg/d) for life; intrathecal amphotericin B in some cases.	Fluconazole (400–1,000 mg/d) or itraconazole (400–600 mg/d) for life; intrathecal amphotericin B in some cases.

* Moderate, severe, or prolonged infection (> 6 wk), or for patient factors including chronic obstructive pulmonary disease, chronic renal failure, congestive heart failure, diabetes mellitus, and certain ethnicities and demographic factors as discussed in the text.

† In cases in which persistent productive cough or hemoptysis, continued pleuritic chest pain, or increasing size of cavity occurs or rising serologic titer.

‡ Itraconazole preferred for bone disease.

common sites of disseminated coccidioidomycosis are the skin, soft tissues, bones and joints, and the meninges. A lumbar puncture with analysis of cerebrospinal fluid should be done in any patient with primary coccidioidomycosis presenting with headache, blurry vision, photophobia, meningismus, or any other CNS symptom, and should be considered in any patient who is severely ill or not likely to be subsequently followed.

Persistent pulmonary disease comprises nodules, cavities, and chronic infiltrates. Coccidioid nodules are usually asymptomatic, presenting a problem only in distinguishing them from malignancies, and generally require no treatment. Cavities may occasionally be associated with pleuritic chest pain, productive cough, or hemoptysis. Patients with cavities should be considered for therapy, especially when hemoptysis is present, or with progressive enlargement of the cavity (BIII). Chronic pulmonary coccidioidomycosis, defined as symptoms ongoing for more than 3 months, frequently occurs in patients with underlying lung disease and should be treated (BIII).

All forms of disseminated coccidioidomycosis require antifungal therapy (AIII). Meningitis represents a special situation because currently available azole antifungal therapy should be continued throughout a patient's lifetime (AII) (84), given the extremely high relapse rate. Intravenous amphotericin B deoxycholate is considered ineffective for coccidioid meningitis, but intrathecal amphotericin B has a role in its management in cases of azole therapy failure, or when a more rapid response is desired (AII) (85). Because of the risk of hydrocephalus and other complications even in the face of appropriate antifungal therapy, an expert should be consulted in the management of coccidioid meningitis (BIII) (82).

Antifungal therapy for chronic coccidioidomycosis is generally prolonged, with a minimum course of 12 to 18 months (AII) (86–88). Courses beyond 18 months should be considered in patients with underlying immunocompromising conditions. Declining titers of serum anticoccidioid antibody indicate treatment effectiveness. Available agents for the treatment of coccidioidomycosis include azole antifungals and amphotericin

B. The echinocandin class of antifungals has not been adequately assessed in coccidioidomycosis, but does not appear to possess efficacy. Azole antifungals that are well studied in coccidioidomycosis include ketoconazole, fluconazole, and itraconazole. There are small series and case reports suggesting efficacy of voriconazole and posaconazole in recalcitrant cases of coccidioidomycosis (18, 89–91). Ketoconazole has been largely supplanted by fluconazole and itraconazole, and the latter has greater efficacy than fluconazole for bone and joint coccidioidomycosis (AI) (87). When fluconazole and itraconazole are employed, the minimum dose is 400 mg/day (BII) (86–88).

Amphotericin B is currently reserved for the most severe cases of coccidioidomycosis or those that do not respond to azoles (AIII). Although there is no evidence that the newer lipid formulations of amphotericin B possess any greater efficacy than the conventional amphotericin B deoxycholate preparation, the lipid formulations are better tolerated and allow treatment with a reduction in renal and other toxicities (BIII).

Recommendations. IMMUNOCOMPETENT HOSTS. In most immunocompetent patients with primary pulmonary coccidioidomycosis and no additional risk factors for dissemination, we suggest no antifungal treatment (BII).

Remark. Additional risk factors for dissemination include COPD or other chronic structural lung disease, chronic renal failure, congestive heart failure, diabetes mellitus, pregnancy, African-American or Filipino-American heritage, HIV, and those patients receiving TNF- α antagonists.

In immunocompetent patients with primary pulmonary coccidioidomycosis and moderate to severe symptoms, or those in whom symptoms persist for more than 6 weeks, we suggest treatment with triazole antifungal drugs for at least 3 to 6 months or longer if symptoms and radiographic abnormalities persist (BII).

IMMUNOCOMPROMISED HOSTS AND OTHERS AT RISK FOR DISSEMINATED DISEASE. Therapy for primary pulmonary coccidioidomycosis should be considered for patients with impaired cellular immunity, such as those with solid organ transplants, those with HIV infection with peripheral blood CD4 cell counts less than

200/ μ l, and in those with comorbidities likely to be adversely affected by ongoing primary infection, such as chronic lung disease, chronic renal failure, or congestive heart failure, or those receiving TNF- α antagonists (BII).

In patients with primary coccidioidomycosis presenting with neurologic symptoms, we recommend lumbar puncture with analysis of cerebrospinal fluid for presence of *Coccidioides* spp. (BII).

Remark. Symptoms that may prompt performing analysis of cerebrospinal fluid for presence of *Coccidioides* spp. include headache, blurry vision, photophobia, meningismus, and other neurologic symptoms.

In many patients with pulmonary coccidioidomycosis and pulmonary nodules only, we suggest consideration of observation for at least 1 year without antifungal treatment. However, fluconazole (400 mg/d) or itraconazole (400 mg/d) may be considered during periods of significant immune suppression (i.e., chemotherapy, systemic corticosteroid therapy, or CD4 counts < 250/ μ l) (CII).

In patients with pulmonary coccidioidomycosis and pulmonary nodules who have additional risk factors for disseminated disease, patients with cavities, and those presenting with hemoptysis, we suggest treatment with triazole antifungal drugs, either fluconazole (400 mg/d) or itraconazole (400 mg/d) (BII).

Remark. Additional risk factors for more severe disease include COPD or other chronic structural lung disease, chronic renal failure, congestive heart failure, diabetes mellitus, pregnancy, African-American or Filipino-American heritage, HIV, and those patients receiving TNF- α antagonists.

Azole therapy for chronic pulmonary coccidioidomycosis (nodules or cavities with symptoms > 3 mo) is generally prolonged, with a minimum course of 12 to 18 months or longer until the cavities and symptoms stabilize (BIII).

For diffuse pulmonary coccidioidomycosis with significant impairment of gas exchange, we recommend initial liposomal amphotericin B (5 mg/kg/d) or amphotericin B (0.7–1.0 mg/kg/d) until clinical improvement, followed by fluconazole (400 mg/d) or itraconazole (400 mg/d) for at least another year (BIII). In patients with ongoing immune suppression, azole therapy may be continued indefinitely.

All patients, whether immunocompetent or immunocompromised, with any form of disseminated coccidioidomycosis require treatment. For nonmeningeal disseminated disease, we recommend treatment with fluconazole (400 mg/d) or itraconazole (400 mg/d) for at least a year and until clinical improvement and stabilization (BII). Itraconazole is preferred in bone disease. In severe or refractory cases, liposomal amphotericin B (5 mg/kg/d) or amphotericin B (0.7–1.0 mg/kg/d) may be initiated until clinical improvement, followed by fluconazole (400 mg/d) or itraconazole (400 mg/d) for at least another year (BIII).

In patients with meningitis, we recommend fluconazole (400–1,000 mg/d) or itraconazole (400–600 mg/d) for life (BII). In patients with meningitis in whom treatment with triazole antifungal drugs failed, we suggest consideration of intrathecal amphotericin B in selected cases (BIII).

Remark. We suggest that patients with disseminated coccidioidomycosis and meningitis be managed in conjunction with clinicians with appropriate expertise in the treatment of coccidioid meningitis (BIII).

TREATMENT OF PARACOCCIDIOIDOMYCOSIS

Paracoccidioidomycosis is caused by the dimorphic fungus *Paracoccidioides brasiliensis*. The organism is endemic in certain parts of South and Central America, including Mexico, but does not involve the Caribbean or any part of the United States. The presumed pathogenesis is via inhalation of airborne spores,

leading to pulmonary and disseminated disease. This disease is more common among male patients, and many infected individuals are manual laborers, suggesting that exposure is occupation-dependent.

The majority of diagnosed patients present with disseminated disease, involving lymph nodes producing painful mucocutaneous ulcers. The infection may also present as a chronic, tuberculosis-like infection with low-grade fever, weight loss, and upper zone infiltrates on chest radiogram. The less common juvenile form produces a rapidly progressive pulmonary disease with multiple areas of infiltrates, hepatosplenomegaly, and adenopathy. The infection may occur as an opportunistic infection in patients with HIV and/or AIDS, in which case it is usually widely disseminated.

Information regarding treatment of paracoccidioidomycosis is limited to case series and one randomized study. Critically ill patients are usually treated with amphotericin B, either as the deoxycholate or a lipid formulation (BIII). The more slowly progressive form of the infection may be treated with ketoconazole 200–400 mg daily, itraconazole 100–400 mg daily, or sulfadiazine 4–6 g daily. The last three agents were shown to be similarly effective (BII) (92, 93).

Recommendations. In critically ill patients with disseminated paracoccidioidomycosis, we recommend initial amphotericin B (0.7–1 mg/kg/d) therapy until clinical stabilization or until 2 g total dose administered (BI). This may be followed by azole therapy as listed below.

In patients with disseminated paracoccidioidomycosis and mild to moderate or slowly progressive symptoms, we recommend one of the following options until clinical stabilization and resolution of symptoms (BII). The total duration of therapy must be individualized to clinical response, but generally therapy for 6 to 12 months or longer is employed. Potential regimens include:

- ketoconazole 200–400 mg daily
- itraconazole 100–400 mg daily
- sulfadiazine 4–6 g daily

TREATMENT OF CRYPTOCOCCOSIS

The most common cause of cryptococcosis is *Cryptococcus neoformans*. The closely related organism *Cryptococcus gattii* (previously *C. neoformans* var. *gattii*) is emerging as an important pathogen in the Pacific Northwest of the United States and Vancouver Island in Canada, as well as tropical or subtropical climates such as Africa, India, Papua New Guinea, South America, and Australia (94). *Cryptococcus* is a basidiomycetous yeast that occurs in a minimally encapsulated form in nature and rapidly synthesizes a polysaccharide capsule upon entering the pulmonary environment (95). *C. neoformans* commonly produces disease in immunocompromised hosts, and patients with AIDS are particularly susceptible. By contrast, *C. gattii* more commonly infects immunocompetent hosts in unique geoclimatic regions (96–98).

Immunocompetent Hosts

While meningitis is the most serious and common manifestation of cryptococcosis, pulmonary disease occurs in both immunocompetent and immunocompromised individuals. Skin, prostate, eye, and bone infections are the most common secondary sites of infection (97). In immunocompetent patients, the pulmonary manifestations include asymptomatic colonization, often in patients with underlying structural lung disease (99, 100). In symptomatic patients, the most common abnormalities

TABLE 6. TREATMENT OF IMMUNOCOMPETENT PATIENTS WITH CRYPTOCOCCOSIS

Disease Manifestation	Treatment Recommendations	Comments
Colonized Mild localized pulmonary disease	No specific antifungal therapy Fluconazole (400 mg/d for 6 mo) OR Itraconazole (400 mg/d for 6 mo)	Therapy may need to be extended if the response is not complete
Central nervous system or disseminated disease	Amphotericin B (0.7–1.0 mg/kg/d) ± flucytosine (100 mg/kg/d) for 2 wk, then fluconazole or itraconazole (400 mg/d for 10 wk) OR Amphotericin B (0.7–1.0 mg/kg/d) ± flucytosine (100 mg/kg/d) for 6–10 wk	Therapy may need to be extended if the response is not complete

are pulmonary nodules, masses, or interstitial pneumonitis (100–102). However, pleural effusions, adenopathy, and even severe ARDS can occur with large fungal burdens (100, 103).

In immunocompetent patients that are asymptomatic and simply colonized with *C. neoformans* (asymptomatic with no evidence of disease), specific therapy may not be necessary (Table 6) (104) (AII). Although pulmonary cryptococcosis may resolve spontaneously, it may be difficult to define which patients are truly immunocompetent, or who may become immunosuppressed in the future. Since pulmonary cryptococcosis occasionally disseminates, it is prudent to treat infected patients with fluconazole (oral and nontoxic), and close follow-up is recommended for 1 year (BIII). Serum cryptococcal antigen titers should be obtained in all patients with suspected infection (AIII), and in patients with symptoms, persistent fever, evidence of progression, physiologic compromise, dissemination, or positive serum cryptococcal antigen titers, treatment should be promptly implemented (AI).

Cryptococcosis can be very serious, and certainly respiratory failure and death can occur (105). In all cases, a lumbar puncture should be considered, and in a patient with evidence of dissemination from the lung, symptoms referable to the CNS, or positive serum cryptococcal antigen titers, a lumbar puncture should be performed (BIII). When treatment is required for disease confined to the lung, fluconazole 400 mg/day initially, tapering to 200 mg/day, is often sufficient (100, 104, 106) (AII). Treatment should be given for 6 months and may have to be extended, particularly in patients with *C. gattii* infections, at least in part because of the slightly reduced susceptibility to fluconazole displayed by *C. gattii* (106–108) (CIII). For patients with CNS or disseminated disease, the treatment regimens for immunocompromised patients should be employed. In certain cases, surgical resection may be considered in patients with large mass lesions or areas refractory to medical therapy (BII) (109, 110).

Immunocompromised Hosts

Patients with defects in T cell function, such as those infected with HIV and having a CD4 T cell count less than 100/ μ l, patients with hematologic malignancies and immunosuppression due to chemotherapeutic agents or monoclonal antibodies, patients receiving corticosteroids for solid organ transplantation or inflammatory diseases such as sarcoidosis, and patients with diabetes mellitus are predisposed to cryptococcosis (106, 111). While the direct antifungal activity of cyclosporine/tacrolimus may reduce the risk of infection compared with other immunosuppressive regimens (112, 113), infections still occur in solid organ transplant patients that receive these agents (114). Recently, treatment with novel immunosuppressive agents such as infliximab and alemtuzumab has also been identified as a risk factor for cryptococcosis (115–118).

Although meningitis is the most common manifestation, the lung is involved in up to 39% of patients with AIDS with

cryptococcosis (119). However, the pulmonary manifestations in AIDS are quite varied. A pneumonitis with reticular or reticulonodular densities is most common (119, 120), but ground glass opacities, consolidation, hilar adenopathy, pleural effusions, and even miliary nodules have been reported (120, 121). By contrast, pulmonary nodules, parenchymal masses, and consolidation are somewhat more common in non-HIV-infected patients (121).

For immunocompromised patients with meningitis, disseminated disease, or severe symptoms, the standard therapy for cryptococcosis is amphotericin B (0.7 mg/kg/d) and flucytosine (100 mg/kg/d in four divided doses), except when reduced platelet or neutrophil counts preclude the use of flucytosine (Table 7). If cerebrospinal fluid (CSF) cultures are negative at 2 weeks, this therapy can be switched to fluconazole (400 mg/d) for an additional 8 weeks (122) (AI). The dose of flucytosine may be guided by serum levels if these are available (levels = 50–100 μ g/ml, with exact levels varying by the assay used), though the incidence of toxicity is low with dosing of 100 mg/kg/day in the setting of normal renal function (AIII). If fluconazole cannot be administered, itraconazole (400 mg/d) has been shown to be an option (123, 124) (BII). If azoles cannot be administered, then amphotericin B and flucytosine can be administered for 6 to 10 weeks (125–127) (AI). Single drug therapy with fluconazole is not generally recommended as initial therapy for immunocompromised patients with meningitis (128) (EI). While most experience supports this standard regimen as outlined, a recent small, randomized trial in HIV-infected patients with cryptococcal meningitis compared amphotericin B (0.7 mg/kg/d) plus flucytosine to amphotericin B (1.0 mg/kg/d) plus flucytosine in this disorder. While the higher dose amphotericin regimen was more rapidly fungicidal than the lower dose, the mortalities were not different. Because of study size, limited data were available to draw firm conclusions on differences in toxicity between the regimens (129).

While some have advocated for the use of concurrent therapy with amphotericin B and fluconazole (130), no benefit was shown with the combination in a small randomized clinical trial (131), and therefore the combination cannot be recommended routinely at this time (DI). In patients with renal insufficiency or who are unable to tolerate amphotericin B deoxycholate, lipid formulations of amphotericin B (3–5 mg/kg/d) are recommended (132–134) (BII).

HIV-positive patients with CD4 counts less than 200/ μ l should receive chronic maintenance therapy with fluconazole, generally at doses of 200 mg/day (135–137) (AI). Reports of resistance to fluconazole (138–141) to date have not altered this recommendation (BIII). Antiretroviral therapy should usually be delayed until 8 to 10 weeks after starting treatment for cryptococcosis to avoid an immune reconstitution syndrome (IRS) during initial control of infection (142–144) (BII). After the institution of antiretroviral therapy, chronic maintenance antifungal therapy can be discontinued when the CD4 T cell

TABLE 7. TREATMENT OF IMMUNOCOMPROMISED PATIENTS WITH CRYPTOCOCCOSIS

Disease Manifestation	Treatment Recommendations	Comments
Pulmonary with positive culture, asymptomatic or mild disease	Fluconazole (400 mg/d) or itraconazole (400 mg/d) for 6–12 mo, followed by secondary prophylaxis	Fluconazole secondary prophylaxis may be discontinued after institution of HAART therapy if disease-free and CD4 count is > 200/ μ l.
CNS or disseminated disease	Amphotericin B (0.7–1.0 mg/kg/d) + flucytosine* (100 mg/kg/d) for 2 wk [†] , then fluconazole or itraconazole (400 mg/d) for 8 wk [‡] , followed by maintenance [‡] OR Amphotericin B (0.7–1.0 mg/kg/d) + flucytosine* (100 mg/kg/d) for 6–10 wk [†] , followed by maintenance [‡] OR Lipid formulation of amphotericin B (3–6 mg/kg/d) for 6–10 wk [†] , followed by maintenance [‡]	
Maintenance (Secondary prophylaxis)	Fluconazole (200 mg/d)	Fluconazole secondary prophylaxis may be discontinued after institution of HAART therapy if disease-free and CD4 count is >200/ μ l.

* Except when reduced platelet or neutrophil counts preclude the use of flucytosine.

[†] Therapy may need to be extended if the response is incomplete.

[‡] Fluconazole secondary prophylaxis (maintenance) may be discontinued after institution of HAART therapy if disease-free and CD4 count is >200/ μ l.

count is greater than 200/ μ l, an undetectable HIV RNA level is achieved and sustained for 3 months, and the patient is stable for 1 to 2 years (145, 146) (AI). Physicians should also be aware of the rare, paradoxical development of meningeal cryptococcosis (147) or intracranial cryptococcoma (148) after the institution of antiretroviral therapy.

The role of newer agents has not yet been determined. Echinocandins such as caspofungin are not active against *Cryptococcus* (149, 150) and should not be used (EIII). Despite the theoretical superiority of voriconazole and posaconazole (151, 152), no randomized clinical trials have been reported. Voriconazole and posaconazole may have contributed to success in anecdotal reports of treatment in refractory or intolerant patients (44, 153), but their routine use outside of refractory cases cannot be advocated until clinical trials are available (CIII). Treatment with adjuvant recombinant interferon- γ has been reported, but further trials are necessary to ensure its efficacy before it can be routinely recommended (154) (CI). However, this approach might be considered in refractory cases.

Management of raised intracranial pressure is a critical part of the care of patients with cryptococcal meningitis. The primary mode of therapy is drainage of CSF to reduce the intracranial pressure after imaging with CT or magnetic resonance imaging (MRI) to ensure that no cerebral mass effect is present (AII). Repeated lumbar punctures, lumbar drains, ventriculoperitoneal shunts, temporary ventriculostomy, and therapy with mannitol have all been employed (155–160) (AIII). Recently, particularly in resource-limited situations, placement of a lumbar drain has been preferred to repeat lumbar puncture despite the risk of infection, overdrainage, and the requirement to clamp the drain if the patient moves to alter the elevation of the head in relation to the collecting cylinder (161, 162). Acetazolamide and standard diuretic therapy should be avoided (163) (EI). While there are no studies to support the routine use of corticosteroids in the management of cryptococcal meningitis, and they have in fact been associated with poor prognosis in HIV-infected patients in retrospective studies, corticosteroids have been advocated in patients infected with *C. gattii* to avert the high incidence of visual loss, and in the presence of an immune reconstitution syndrome (IRS) (164) (CIII).

An IRS consisting of worsening signs and symptoms of meningitis, intrathoracic lymphadenopathy, cavitary pneumonia, worsening pulmonary infiltrates, or sterile abscess has been reported in patients receiving antiretroviral treatment, in transplant patients, and even in normal hosts (142–144, 165,

166). In this syndrome, histopathology may reveal organisms, but cultures are usually negative. Corticosteroids (i.e., prednisone 40–60 mg/d) may be used (BIII), and consultation with an expert in infectious diseases is encouraged for patients suspected of having IRS.

Recommendations. IMMUNOCOMPETENT HOSTS. In asymptomatic immunocompetent patients with respiratory tract colonization by *C. neoformans*, we recommend no antifungal treatment (AII).

In patients with pulmonary cryptococcosis and any concern of dissemination, neurologic symptoms, or positive serum cryptococcal antigen titers, we recommend lumbar puncture with analysis of cerebrospinal fluid for presence of *Cryptococcus* spp. (AI).

In immunocompetent patients with pulmonary cryptococcosis and no evidence of other organ involvement, we recommend fluconazole 400 mg/day initially, tapering to 200 mg/day after clinical improvement is assured and with total treatment for 6 months (AII). Alternatively, itraconazole 400 mg/day may be considered for 6 months (BII). We suggest fluconazole treatment longer than 6 months in patients with documented *C. gattii* infection, at least in part because of the slightly reduced susceptibility to fluconazole displayed by *C. gattii* compared with *C. neoformans* (88, 102, 106–108) (CIII).

In selected patients with pulmonary cryptococcosis and large mass lesions or areas refractory to medical therapy, we suggest consideration of surgical resection (CIII).

IMMUNOCOMPROMISED HOSTS AND IMMUNOCOMPETENT HOSTS WITH DISSEMINATED OR CNS INVOLVEMENT. In patients with disseminated cryptococcosis or CNS involvement, we recommend amphotericin B (0.7–1.0 mg/kg/d) plus flucytosine (100 mg/kg/d) for 2 weeks, then fluconazole or itraconazole (400 mg/d) for 8 to 10 weeks (AI). Alternatively, amphotericin B (0.7–1.0 mg/kg/d) plus flucytosine (100 mg/kg/d) may be administered for 6 to 10 weeks in patients in whom azoles cannot be used (AI).

Remark. If flucytosine is used, dosing should be guided by blood drug levels if available.

In patients with disseminated cryptococcosis or CNS involvement, we recommend that azoles not be used as monotherapy (DI).

In patients with refractory disease not responding to fluconazole and itraconazole, we suggest voriconazole or posaconazole be considered as salvage therapy on a case by case basis (BIII).

In patients with AIDS and CD4+ T cell count less than 200/ μ l who have disseminated cryptococcosis or CNS involve-

ment, we recommend that fluconazole 200 mg/day is used indefinitely, after successful primary therapy as outlined above, or until CD4 T cell count is greater than 200/ μ l, HIV RNA is undetectable and sustained for 3 months, and the patient is stable for 1 to 2 years (AI).

Remark. Antiretroviral therapy should usually be delayed until 8 to 10 weeks after starting treatment for cryptococcosis to avoid an IRS.

MANAGEMENT OF RAISED INTRACRANIAL PRESSURE AMONG PATIENTS WITH CRYPTOCOCCOSIS AND CNS INVOLVEMENT. In patients with cryptococcosis and raised intracranial pressure and with no confirmed cerebral mass effect on CT or MRI, we recommend drainage of CSF (AII).

We recommend that patients with cryptococcosis and raised intracranial pressure are managed in conjunction with clinicians with appropriate expertise in the treatment of cryptococcosis of the CNS, and neurosurgical consultation should be sought as indicated (BIII).

In patients with cryptococcosis and raised intracranial pressure, we recommend that acetazolamide and diuretic therapy not be used (EI).

In most patients with cryptococcal infection and raised intracranial pressure, we suggest that systemic glucocorticosteroids not be used (DII).

An IRS characterized by worsening meningitis, adenopathy, or pulmonary infiltrates can occur in patients receiving antiretroviral therapy. In these patients we recommend that adjunctive systemic glucocorticosteroid therapy be considered (CII).

Remark. Prednisone 40–60 mg/day (or equivalent) for 1 to 2 weeks seems appropriate in these patients.

TREATMENT OF ASPERGILLOSIS

Aspergilli are ubiquitous in the environment, with more than 150 recognized species. In tissues, aspergilli may be seen as septate hyphae. *Aspergillus* species are the most common cause of mortality due to invasive mycoses in the United States. The most common species infecting humans are *A. fumigatus* (64–67% in two series), *A. flavus*, *A. niger*, and *A. terreus* (167, 168). When invasive disease occurs, it is usually acute and life-threatening, and one or more of the following factors are present: neutropenia, glucocorticoid therapy, or cytotoxic chemotherapy. In addition, patients without the traditional risk factors for *Aspergillus* infection, particularly in ICU populations, are being increasingly encountered. Several diseases have been prominently implicated in this new group, including COPD, post-influenza, cirrhosis, alcoholism, various post-surgical settings, and adults presenting with heterozygous chronic granulomatous disease. Other pulmonary manifestations of *Aspergillus*-related disease, such as allergic bronchopulmonary aspergillosis, aspergilloma, and chronic necrotizing aspergillosis, can also occur (169).

Prophylaxis of susceptible patients, such as immunocompromised hosts, is often indicated, particularly in those with significant neutropenia using systemic antifungal drugs (170–174) (AII). Environmental measures such as high-efficiency particulate air (HEPA) filtration are also frequently employed to minimize exposure to *Aspergillus* species in the hospital (175). Recent studies indicate some utility of mold-active antifungals, including itraconazole, posaconazole, amphotericin B formulations, and echinocandins, in preventing invasive aspergillosis in patients with malignancies and hematopoietic stem cell transplant (HSCT) patients. The most compelling data come from large, randomized trials showing superiority of posaconazole compared with fluconazole or itraconazole in preventing invasive aspergillosis in neutropenic patients with acute myeloge-

nous leukemia or myelodysplastic syndrome, and in recipients of hematopoietic stem cell transplantation (172, 173). Other experience suggests utility of itraconazole, micafungin, and inhaled liposomal amphotericin B. The committee believes that some anti-*Aspergillus* prophylaxis is warranted in a selected group of high-risk HSCT recipients and in patients with hematologic malignancies, particularly those associated with severe neutropenia. However, identifying the optimal drug and defining the most appropriate population are matters of controversy. In addition, lung transplantation patients exhibit particular risk for invasive aspergillosis, and prophylaxis, especially with inhaled amphotericin B formulation, is often employed in the absence of large, randomized trial data demonstrating efficacy.

The diagnosis of invasive aspergillosis is difficult, but recent studies suggest utility of diagnostic aides that detect *Aspergillus* galactomannan antigen in serum, or even bronchoalveolar lavage (BAL) fluid (176). Recently, strategies of pre-emptive therapy based on the detection of *Aspergillus* galactomannan antigen or polymerase chain reaction (PCR) testing on serial blood samples of high-risk patients have been suggested (177). Two recent randomized trials suggest potential utility of such measurements, although the results were not definitive (178, 179). More data are necessary to determine if these tests can be used to drive pre-emptive therapy or to withhold drugs in the setting of fever during neutropenia.

Invasive Aspergillosis

When invasive disease is suspected or confirmed, prompt, aggressive antifungal treatment is essential (Table 8). Reversal of neutropenia, if possible, is necessary for recovery in almost all patients. Surgical excision has an important role in the invasion of bone, burn wounds, epidural abscesses, and vitreal disease (BIII). Surgery may also be valuable when invasive pulmonary disease fails aggressive antifungal chemotherapy, particularly when disease impinges on major vascular structures with risk of major bleeding (CIII). These are individualized decisions based on the clinical presentation, but combined medical and surgical strategies can frequently be successful.

Therapy is often prolonged, lasting several months to more than a year, with duration individualized to an individual patient's clinical response (CIII). Prerequisites for discontinuing treatment include clinical and radiographic resolution, microbiologic clearance, and reversal of immunosuppression. Reinstating therapy in patients who have responded should be considered if immunosuppression is reinstituted, or if the patient requires additional cytotoxic therapy or another HSCT (BIII). Although amphotericin B deoxycholate had historically been the "gold standard" for the treatment of invasive aspergillosis, most seasoned clinicians and the most recent IDSA guidelines recommend voriconazole as the primary treatment option (180). This decision was supported by at least one large randomized trial (181, 182) (AI).

Amphotericin B lipid formulations. There are no definitive data or consensus opinions indicating improved efficacy of any of the lipid amphotericin formulations over amphotericin B deoxycholate in the treatment of invasive aspergillosis (183–185). Thus, the best indication for using a lipid formulation appears to be for reducing renal toxicity (AII) to allow the administration of high doses of amphotericin for a prolonged time. Recently, a large randomized trial demonstrated no additional benefits of high-dose liposomal amphotericin B (10 mg/kg/d) compared with lower-dose liposomal amphotericin B regimens (3 mg/kg/d), and outcomes were generally good with the lower dose, suggesting utility of liposomal amphotericin B in doses of 3–5 mg/kg/day, and therapeutic risk associated with excessive toxicities at the higher doses (186).

TABLE 8. INITIAL RECOMMENDED THERAPY FOR PULMONARY *ASPERGILLUS* INFECTION

Disease Manifestation	Treatment Recommendations	Comments
Invasive aspergillosis	Primary therapy: intravenous voriconazole (6 mg/kg every 12 h for 1 d, followed by 4 mg/kg every 12 h) until improvement, followed by oral voriconazole (200 mg every 12 h) or oral itraconazole (400–600 mg/d) until resolution or stabilization of all clinical and radiographic manifestations OR intravenous liposomal amphotericin B (3–5 mg/kg/d) until improvement, followed by oral voriconazole (200 mg every 12 h) or oral itraconazole (400–600 mg/d) until resolution or stabilization of all clinical and radiographic manifestation Salvage therapy: intravenous caspofungin (70 mg Day 1 and 50 mg/d intravenously thereafter) or intravenous micafungin (100–150 mg/d) until improvement, followed by oral voriconazole (200 mg every 12 h) or oral itraconazole (400–600 mg/d) until resolution of disease OR posaconazole (200 mg four times per day initially, then 400 mg twice daily orally after stabilization of disease)	Follow up serum galactomannan level Reversal of immune suppression (neutropenia)
Chronic necrotizing (“semi-invasive”) pulmonary aspergillosis	For mild to moderate disease, voriconazole (200 mg every 12 h) or itraconazole (400–600 mg/d) until resolution or stabilization of all clinical and radiographic manifestations. If clinically severe consider beginning with either liposomal amphotericin B or intravenous voriconazole as described above for invasive disease. Consider surgical resection	Reversal of immunosuppression (corticosteroids) Rule out dissemination.
Allergic bronchopulmonary aspergillosis	Corticosteroids (doses and durations vary widely, with doses adjusted on level of airflow obstruction, eosinophilia, and levels of IgE)	Itraconazole (200 mg twice daily for 16 wk initially) has been used as a steroid-sparing agent
Aspergilloma	No indication for antifungal agents Bronchial angiography and embolization Surgical resection	Can become chronic progressive pulmonary disease or invasive if immunosuppression given (i.e., sarcoid, chronic obstructive pulmonary disease)
Hypersensitivity pneumonitis	No indication for antifungal agents Corticosteroids	Avoidance measures

Voriconazole. Voriconazole has recently emerged as a standard therapy for the treatment of invasive aspergillosis, based on the results of a randomized trial comparing the outcomes to amphotericin B deoxycholate; however, whether outcomes are superior to lipid formulations of amphotericin B has not been determined (181). In many instances voriconazole may be considered the treatment of choice (AII) (187). *In vitro* studies have generally shown greater activity of voriconazole over amphotericin B deoxycholate or itraconazole, though this is not a universal finding (188–192). *A. terreus* is frequently resistant to amphotericin B, but susceptible to voriconazole (187, 193). Management of potential drug–drug interactions, and attention to appropriate dosing to achieve measurable and optimal levels, are important clinical issues, although the exact role for therapeutic drug monitoring is currently being defined. After achieving adequate initial disease control with intravenous voriconazole, the patient can be transitioned to oral formulations of this drug.

Itraconazole. Oral itraconazole is not recommended for initial therapy for invasive aspergillosis. However, after disease progression is arrested with either voriconazole or amphotericin, the patient can be transitioned to oral itraconazole (180) (BIII). When using oral itraconazole in patients in whom clinical response is critical or in doubt, itraconazole levels should be documented in serum (AII).

Posaconazole. Posaconazole is highly active against *Aspergillus* species *in vitro* and in animal models (194–198), and recent data indicate good performance as salvage therapy of invasive aspergillosis (17). The drug is only available as an oral formu-

lation. As mentioned above, the efficacy and safety of posaconazole has been compared with fluconazole or itraconazole as prophylaxis for prolonged neutropenia in patients receiving chemotherapy for acute myelogenous leukemia or the myelodysplastic syndrome (173). Significantly fewer patients in the posaconazole group had invasive aspergillosis, and survival was significantly longer among recipients of posaconazole than among recipients of fluconazole or itraconazole. However, serious adverse events possibly or probably related to treatment were greater in the posaconazole group compared with the fluconazole or itraconazole group, with the most common adverse events being gastrointestinal tract disturbances. Monitoring posaconazole levels are useful, as with the other azoles. The exact target ranges are dependent on the methodology employed, and ranges for that particular assay should be followed when making dose adjustments.

Caspofungin. Caspofungin use in invasive aspergillosis is largely limited to salvage therapy, often in combination with other antifungal agents, after primary therapy with amphotericin-based regimens have failed (199, 200) (CII). Although the drug has been approved as a single-agent salvage therapy drug for invasive aspergillosis, the drug does not kill *Aspergillus* species *in vitro*, and robust clinical data are lacking.

Combination therapy. While each individual antifungal agent has limitations, combinations might prove more effective and create a widened spectrum of drug activity, more rapid antifungal effect, synergy, lowered dosing of toxic drugs, or a reduced risk of antifungal resistance (201, 202). Clinical therapy

with amphotericin B and azoles has been extensively reviewed (203). Despite theoretical concerns of amphotericin B potentially antagonizing azoles, amphotericin B plus itraconazole has been used effectively for invasive aspergillosis (168, 204).

Although the results of recent case series suggest a reason for optimism using the combination of voriconazole and caspofungin (205), outcomes need to be confirmed in a randomized trial. There is currently insufficient clinical support to recommend combination therapy, although many clinicians are employing this approach as a "last option," or in settings of particularly advanced disease (CII).

Sequential therapy. There are reports of various patterns of sequential antifungal therapy for aspergillosis (206). An earlier regimen used amphotericin B to treat a patient's acute disease until neutropenia recovers, and then oral itraconazole maintenance antifungal coverage (168, 207). Currently, however, a switch from an intravenous amphotericin B preparation or voriconazole to oral voriconazole deserves strong consideration.

Immunomodulatory therapy. Reversal of immunosuppression, such as with withdrawal of corticosteroids, results in better outcomes in allogeneic stem cell transplant patients, but is often not feasible. Immunotherapy, such as with granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) or granulocyte/macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF), is designed to increase the number of phagocytic cells and shorten the duration of neutropenia, modulate the kinetics or actions of those cells at the site of infection, and/or activate the fungicidal activity of phagocytes to kill fungi more efficiently (208, 209). GM-CSF appeared to offer some protection against invasive aspergillosis in one clinical trial in patients with acute myelogenous leukemia, decreasing the fungal infection-related mortality from 19% to 2% (210) (CII). However, exuberant immune responses during the course of cytokine therapy may lead to tissue damage and potential worsening of disease (211, 212). IFN- γ may reduce the incidence of invasive aspergillosis in patients with chronic granulomatous disease (213). However, comparative studies are required, given concerns of complications in organ transplant recipients (i.e., provoking graft-versus-host-disease [GVHD] or organ rejection). There are anecdotal reports of granulocyte transfusions assisting treatment of fungal infections in neutropenic patients (CIII).

Chronic Necrotizing Aspergillosis ("Semi-Invasive Aspergillosis")

Chronic, "semi-invasive" pulmonary aspergillosis is infrequent, and may take cavitary, necrotizing, and/or fibrosing forms. The clinical picture most resembles chronic pulmonary coccidioidomycosis or histoplasmosis. Diabetes, prior pulmonary disease, and/or corticosteroid therapy are common underlying conditions, though other immunosuppressing conditions, including AIDS, have also been associated. In addition, patients with an aspergilloma may develop semi-invasive disease after prolonged courses of corticosteroids. Symptoms include cough with or without hemoptysis, dyspnea, weight loss, fatigue, and chest pain. Histopathology reveals chronic inflammation, necrosis, fibrosis and/or granulomas, with hyphae in the cavities or superficially in adjacent or necrotic tissue. Pleural thickening or intracavitary fungus balls may occur. IgG precipitating antibody to *Aspergillus* is very common. No randomized trials have been performed, but case series reporting therapeutic responses have included one or more of the following: voriconazole, itraconazole, amphotericin B, surgical resection, and adjunctive IFN- γ (214–219) (CII). The committee would, however, favor either voriconazole or itraconazole for mild to moderate disease until resolution or stabilization of the clinical and radiographic manifestations. Initial therapy with intrave-

nous amphotericin B or intravenous voriconazole should be considered in patients with severe disease, as described for invasive pulmonary aspergillosis. In addition, surgical resection may be necessary in some cases, based upon severity of disease, structural considerations, and response to antifungal treatment.

Allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA). Since ABPA is a noninvasive, hypersensitivity disease, therapeutic recommendations differ significantly from those for invasive aspergillosis. The goal of therapy in ABPA is prophylaxis against, and treatment of, acute exacerbations, as well as prevention of end-stage fibrotic disease. Systemic corticosteroids are the cornerstone of therapy (AII) (220–226). The recommended starting dose is 0.5 mg/kg/day prednisone (or other steroid equivalent), with the dose tapering as indicated by symptom improvement. Mild exacerbations may be controlled with inhaled steroids and bronchodilators. Leukotriene antagonists may be useful adjuncts at such times (BII). For acute exacerbations of disease, a prednisone dose of 0.5–1.0 mg/kg/day for 1 to 2 weeks, followed by 0.5 mg/kg every other day for 6 to 12 weeks upon clinical remission is recommended, followed by tapering of the dose to the patient's original pre-exacerbation dose. Multiple asthmatic exacerbations in the face of such a management strategy will necessitate chronic steroid therapy, usually greater than 7.5 mg/day. It is noteworthy that ABPA is of particular concern to patients with cystic fibrosis, in which up to 10% of patients are affected. Specific recommendations on this particular population have previously been published, and the reader is referred to those previous recommendations for that group of patients (227).

Since lung damage can occur even in asymptomatic individuals, it is important to monitor serum IgE levels at regular intervals, such as every 1 to 2 months. The steroid dose should be adjusted upward if the serum IgE significantly increases (e.g., double the baseline value taken after initial stabilization on maintenance systemic steroids) (CIII). Serial monitoring of pulmonary function tests and chest imaging is also indicated, as is adjustment of the steroid dose if there is imaging evidence such as infiltrates, mucoid impaction, fibrosis, worsening bronchiectasis, or worsening physiology. Itraconazole at a dose of 200 mg twice daily may be instituted over a 6-month treatment trial in some of these patients. The results of a randomized trial suggest itraconazole therapy in addition to corticosteroids is associated with symptomatic improvement and lessening of steroid requirements compared with steroid treatment alone (AI) (228). The role of anti-IgE therapy in these patients is currently being studied, but remains unclear (229).

Aspergillomas

Aspergillomas are fungal balls within lung cavities. The natural history of affected patients is variable. Poor prognostic factors include severity of the underlying pulmonary disease, increasing size or number of aspergillomata, immunosuppression, increasing *Aspergillus*-specific IgG titers, HIV infection, chronic pulmonary sarcoidosis with cavitary changes, and lung transplantation (230, 231). Hemoptysis is a dangerous sequela. Antifungal therapy is of limited utility because of the lack of a blood supply (232–234). Randomized trials are lacking. In patients with massive hemoptysis, emergent bronchial artery embolization is required and can be life-saving (BII) (235–237). Re-bleeding is common after arterial embolization, and surgical consultation should be sought early. Surgical resection is the definitive treatment, but is associated with a high morbidity and mortality (BII) (238–241). Surgical interventions are often limited by patient co-morbidities and poor lung function. Percutaneous intracavitary instillation of antifungals has also been attempted in patients with contraindications to surgery, with only anecdotal success (242–244). The role of antifungal therapy is limited and

should be reserved for patients who are suspected of having a component of semi-invasive disease.

Hypersensitivity Pneumonitis Related to *Aspergillus* Species

Environmental exposure to *Aspergillus* species may result in hypersensitivity pneumonitis. Occasionally, chronic hypersensitivity may mimic usual interstitial pneumonia and progress to pulmonary fibrosis. When hypersensitivity pneumonitis is suspected, serum antibodies against *Aspergillus* species are detected in the serum, suggesting prior exposure. Antifungal therapy is not indicated for hypersensitivity pneumonitis. Treatment strategies include avoidance and, when necessary, corticosteroid therapy (up to 60 mg/d to taper over 1 mo) (245) (BIII).

Recommendations. IMMUNOCOMPETENT HOST. **ALLERGIC BRONCHOPULMONARY ASPERGILLOSIS.** In patients with allergic bronchopulmonary aspergillosis, we recommend prednisone (or other steroid equivalent) with a starting dose of 0.5 mg/kg/day, with the dose tapering as indicated by symptom improvement (AI).

In patients with acute exacerbations of allergic bronchopulmonary aspergillosis, we recommend prednisone 0.5–1.0 mg/kg/day daily for 1 to 2 weeks, followed by 0.5 mg/kg every other day for 6 to 12 weeks upon clinical remission, followed by tapering of the dose to the patient's original pre-exacerbation dose (AI).

In patients with mild exacerbations of allergic bronchopulmonary aspergillosis, we suggest that inhaled steroids and bronchodilators, as well as leukotriene antagonists, can be beneficial in some patients (BII) (221).

In patients with multiple asthmatic exacerbations despite the management strategies described above, we recommend/suggest that chronic steroid therapy, usually greater than 7.5 mg/day, may be required (BIII).

In all patients with allergic bronchopulmonary aspergillosis, we recommend regular monitoring of serum IgE levels, serial monitoring of pulmonary function tests, and chest imaging; when imaging evidence, such as infiltrates, mucoid impaction, fibrosis, or worsening bronchiectasis, is present, we recommend/suggest adjustment of the steroid dose (AII).

Remark. Itraconazole 200 mg twice daily for 16 weeks initially has been used as a steroid-sparing agent for allergic bronchopulmonary aspergillosis (BI).

ASPERGILLOMAS. In patients with aspergillomas, we generally recommend that antifungal agents not be used (DII). We suggest that antifungals be used only in patients suspected of having a component of semi-invasive disease (BIII).

Remark. Aspergillomas can develop into chronic necrotizing (“semi-invasive”) pulmonary disease if immunosuppressive agents are administered.

In patients with aspergillomas with massive hemoptysis, we recommend emergent bronchial artery embolization (BII). In addition, thoracic surgical consultation should be obtained in the event of uncontrolled bleeding (BIII).

In some patients with aspergillomas with massive hemoptysis, we suggest that surgical resection may be necessary to control local disease and massive hemoptysis (BII).

HYPERSENSITIVITY PNEUMONITIS RELATED TO ASPERGILLUS. In patients with hypersensitivity pneumonitis, we recommend that antifungal therapy not be used. In these same patients, we recommend avoidance of *Aspergillus* exposure, and, when necessary, corticosteroid therapy up to 60 mg/day, tapering over 1 month (243)(BIII).

IMMUNOCOMPROMISED HOST. INVASIVE PULMONARY ASPERGILLOSIS. In patients with invasive pulmonary aspergillosis, we recommend either:

- intravenous voriconazole 6 mg/kg every 12 hours for 1 day, followed by 4 mg/kg every 12 hours until improvement,

followed by oral voriconazole 200 mg every 12 hours (preferred) or oral itraconazole 400–600 mg/day until resolution or stabilization of all clinical and radiographic manifestations (AI); or

- intravenous liposomal amphotericin B 3–5 mg/kg/day until improvement, followed by oral voriconazole 200 mg every 12 hours (preferred) or oral itraconazole 400–600 mg/day until resolution or stabilization of all clinical and radiographic manifestation (AI)

Remarks. Reversal of immune suppression, such as neutropenia, if possible, is generally necessary for successful treatment.

Currently, the best indication for using a lipid formulation appears to be for reducing renal toxicity (AII) to allow the administration of high doses of amphotericin for a prolonged time.

Monitoring of serum galactomannan levels can be useful to judge response of therapy and outcome.

In patients with refractory invasive pulmonary aspergillosis in whom aggressive antifungal chemotherapy has failed, and who have focal disease, we suggest consideration of surgical excision (CIII).

In patients with invasive pulmonary aspergillosis who have failed front line therapy and are requiring salvage therapy, we suggest either:

- intravenous caspofungin 70 mg on Day 1 and 50 mg/day intravenously thereafter, or intravenous micafungin 100–150 mg/day until improvement, followed by oral voriconazole 200 mg every 12 hours or oral itraconazole 400–600 mg/day until resolution of disease (CII); or
- posaconazole 200 mg four times per day initially, then 400 mg twice daily orally after stabilization of disease (CIII).

CHRONIC NECROTIZING ASPERGILLOSIS. In patients with chronic necrotizing aspergillosis, with mild to moderate disease, we suggest voriconazole (200 mg every 12 h) or itraconazole (400–600 mg/d) until resolution or stabilization of all clinical and radiographic manifestations (CII).

If clinically severe, consider beginning therapy of chronic necrotizing aspergillosis with either liposomal amphotericin B or IV voriconazole as described above for invasive disease (CII).

Surgical resection may be clinically indicated, based upon severity of disease, structural considerations, and response to antifungal therapy (CIII).

In select patients at high risk of invasive fungal infection, such as HSCT recipients and other patients with hematologic malignancies, particularly those with severe neutropenia, we suggest that some anti-*Aspergillus* prophylaxis is warranted (BII). Recent data support the use of posaconazole 200 mg orally three times daily, with a full meal or a liquid nutritional supplement, until recovery from neutropenia and clinical remission is established (AI). Other prophylaxis approaches have utilized intraconazole, micafungin, and inhaled liposomal amphotericin B.

Remark. Identifying the most appropriate population for prophylaxis remains an area of ongoing investigation.

TREATMENT OF CANDIDIASIS

Candida species are the fourth most common cause of nosocomial bloodstream infections in the United States (246, 247). Candidemia is the most common manifestation of systemic or invasive candidiasis, and is associated with significant prolon-

gation of hospital length-of-stay compared with length-of-stay in nonfungemic patients. The disease usually originates from colonization by *Candida* species of the gastrointestinal tract or the skin. Recent data indicate that approximately 10% of patients in intensive care units (ICUs) are at high risk for developing candidemia, based on these factors: (1) indwelling central venous catheter, prosthetic devices, or systemic antibiotics for 4 or more days; and (2) at least two of the following other risk factors: total parenteral nutrition on Days 1 to 4 of ICU stay, any dialysis on Days 1 to 4 of ICU stay, any major surgery in the 7 days prior to or on ICU admission, pancreatitis in the 7 days prior to or on ICU admission, systemic steroids in the 7 days prior to ICU admission, other systemic immunosuppressive agents in the 7 days prior to ICU admission, or neutropenia (248, 249) (BII).

Candida albicans remains the most common *Candida* species associated with candidemia. However, in the last decade, non-*albicans* species have accounted for about 40 to 50% of cases of candidemia (246, 247). Risk factors for increased incidence of non-*albicans* *Candida* bloodstream infection in the ICU include exposure to fluconazole, central venous catheters, and mean number of antibiotic days (250). Duration of ICU stay and exposure to specific antibiotics, such as to vancomycin, were not associated with increased risk (250). Data from the most recent epidemiologic series of candidemia cases indicate that *C. glabrata* is the most common non-*albicans* species, especially among immunocompromised patient populations. *Candida parapsilosis* is the third most common cause of candidemia, especially in patients with intravenous catheters, prosthetic devices, and those undergoing intravenous therapy. *Candida tropicalis* is the fourth most common cause of candidemia, and is often associated with leukemia, prolonged neutropenia, and prolonged ICU stay. Other non-*albicans* *Candida* species may rarely cause candidemia; these include *C. krusei*, *C. kefyr*, *C. guilliermondii*, *C. lusitanae*, and *C. stellatoidea*. In patients with fluconazole exposure, *C. krusei* may more commonly cause infection.

Candidemia

The strategy of labeling some patients with “benign” candidemia has not been successful. Since there is significant mortality rate associated with candidemia, and because less toxic antifungal drugs (such as fluconazole and the echinocandins) are now available, all patients with one or more positive blood cultures for *Candida* species should be treated for candidemia. Licensed antifungal drugs that have been used for treatment of candidemia include polyenes (amphotericin B deoxycholate and lipid formulations of amphotericin B), azoles (fluconazole, itraconazole, and voriconazole), and echinocandins (caspofungin, micafungin, and anidulafungin).

Over the past 15 years, a number of large comparative clinical trials to evaluate management strategies for candidemia have been conducted, comparing the relative effects of amphotericin B, azoles, and echinocandins, as well as combination therapies, for treatment of candidemia and other forms of invasive candidiasis (249–256, 258). Two separate, nonblinded randomized studies comparing fluconazole at 400 mg/day with amphotericin B at 0.5–0.6 mg/kg/day (251) resulted in similar success and mortality rates for both agents, and no differences in the rates of persistent candidemia (AI); however, in a third study comparing high-dose fluconazole (fluconazole 800 mg/d plus placebo) to a combination therapy (high-dose fluconazole, 800 mg/d, plus amphotericin B 0.7 mg/kg/d), the group receiving the combination regimen did experience a greater success rate and a lower rate of persistent candidemia than the group receiving fluconazole alone (251). Mortality rates for the two

groups were similar. The primary goal of demonstrating overall superiority of fluconazole was not achieved by these authors. In all three of these randomized trials, fluconazole was associated with less toxicity than amphotericin B. Two other nonrandomized trials comparing fluconazole to amphotericin B demonstrated similar outcomes to those in the randomized trials (252, 253).

In a recent open-label trial comparing voriconazole (6 mg/kg/12 h $\times$ 2, then 3 mg/kg/12 h) to a regimen of amphotericin B (0.7–1.0 mg/kg/d for 3–7 d) followed by fluconazole (400 mg/d) in nonneutropenic patients with candidemia, success rates and primary analysis of efficacy, which compared the proportions of patients surviving with a successful response at 12 weeks after the end of therapy, were similar for both groups (258). The two regimens were similarly effective for candidemia, whether caused by *C. albicans* or non-*albicans* *Candida* species.

Four more recently completed studies exploring the use of echinocandins in treating candidemia provide interesting data and new treatment options. In one large, randomized, blinded trial, caspofungin (70 mg on the first day, then 50 mg/d) was better tolerated and resulted in a better success rate than amphotericin B (0.6–1.0 mg/kg/d) in treating patients with invasive candidiasis, mostly candidemia (254). Caspofungin was also superior to amphotericin B in a modified-intent-to-treat analysis (BI). Follow-up at 6 to 8 weeks revealed no difference in relapse or survival. In this trial, the predominant *Candida* species was *C. albicans* (45%), and other less common species were *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, and *C. glabrata*. The response rate was higher among patients with non-*albicans* candidemia in both groups of patients.

A second randomized study of 245 evaluable patients comparing anidulafungin (100 mg/d) to fluconazole (400 mg/d) showed superior success rates for patients treated with anidulafungin, and patients in this group also had lower rates of persistent candidemia (255) (AI). However, there was no difference in overall patient outcome and the significance in benefit was lost by Week 6.

In the third study comparing micafungin (100 mg/d) to liposomal amphotericin B (3 mg/kg/d), the two drugs exhibited similar rates of success, but micafungin was associated with fewer adverse events (AI). In addition, there was no difference in success rates across *Candida* species (254).

A recent study compared micafungin (100 mg/d) and micafungin (150 mg/d) with a standard dosage of caspofungin (70 mg/d followed by 50 mg/d) in patients with candidemia and other forms of invasive candidiasis (257). There were no significant differences in mortality, relapsing and emergent infections, or adverse events between the different regimens. The study concluded that micafungin was not noninferior to a standard dosage of caspofungin for the treatment of candidemia (255).

Based on the data from these and other studies (255, 256), the following approaches to management of documented candidemia are recommended (Table 9) (AI):

1. If feasible, all existing central venous catheters should be removed. Best evidence for this recommendation is found in the nonneutropenic patient population, including data in which catheter removal was associated with reduced mortality (252, 257, 258). However, there are no data obtained from randomized trials on which to base this recommendation (259, 260). In the event that ongoing central venous access is necessary for the acute management of the patient, a new site should be obtained.
2. Initial antifungal therapy should be with one of the following agents: fluconazole, an amphotericin B formu-

TABLE 9. INITIAL RECOMMENDED THERAPY FOR CANDIDEMIA

Disease Manifestation	Treatment	Comments
Candidemia, clinically stable	Fluconazole (400 mg/d or ~ 6 mg/kg/d) OR Caspofungin (70 mg loading dose Day 1, then 50 mg/d) OR Micafungin (100 mg/d) OR Anidulafungin (200 mg on Day 1, then 100 mg/d)	Remove all central venous catheters. Switch to new site if central access is required. Eye exam by a skilled physician advised. Treatment to continue for 2 wk after last positive blood culture. If local incidence of non- <i>albicans</i> species > 10% consider an echinocandin. Remove all central venous catheters. Switch to new site if central access is required.
Candidemia, clinically unstable and unknown species	Amphotericin B deoxycholate (0.6–1.0 mg/kg/d) or lipid-based amphotericin B (3–5 mg/kg/d) OR Caspofungin (70 mg loading dose Day 1, then 50 mg/d) OR Micafungin (100 mg/d) OR Anidulafungin (200 mg on Day 1, then 100 mg/d) OR Voriconazole (6 mg/kg/12 h x 2, then 3 mg/kg/12 h) OR High-dose fluconazole (800 mg/d or ~ 12 mg/kg/d) OR A combination regimen with fluconazole (800 mg/d) and amphotericin B (0.6–1.0 mg/kg/d), for the first 5–6 d	Eye exam by skilled physician advised. Treatment to continue for 2 wk after last positive blood culture. If local incidence of non- <i>albicans</i> species > 10%, or local frequency of fluconazole resistance in <i>C. albicans</i> is high, strongly consider an amphotericin- or echinocandin-based regimen.

lation, an echinocandin (such as caspofungin, micafungin, or anidulafungin), or the combination regimen of fluconazole and amphotericin B (261, 262) (BII). In addition, voriconazole has now been approved as a first-line therapy of candidemia (AI). The choice among these agents depends on the clinical status of the patient, identification of the species and/or antifungal susceptibility of the infecting fungus, relative drug toxicity, presence of organ dysfunction that may affect drug clearance, and the patient's prior exposure to various anti-fungal agents (261) (BIII). Local epidemiologic data should be taken into consideration as well. In hospitals or practice areas where the incidence of non-*albicans* *Candida* blood isolates exceeds 10%, an initial empiric regimen other than fluconazole, such as either a polyene or an echinocandin-based regimen, should be considered due to the higher incidence of fluconazole resistance in these species. This would also apply to hospitals where primary resistance of *C. albicans* to fluconazole is high, owing to such factors as frequent use of fluconazole for prophylaxis. Our committee supports this recommendation, largely on the basis of the increasing resistance to fluconazole of non-*albicans* *Candida* spp, specifically, *C. glabrata* and *C. krusei*, and some *C. albicans* isolates. This recommendation deals with the initial empiric treatment regimen. If the *Candida* isolate is determined to be susceptible to fluconazole, then a switch to fluconazole should be made.

- For patients who are clinically stable and have not recently received azole therapy, either fluconazole (400 mg/d or ~ 6 mg/kg/d) or caspofungin (70 mg loading dose Day 1, then 50 mg/d) or micafungin (100 mg/d) or anidulafungin (200 mg on Day 1, then 100 mg/d), is an appropriate choice (BII).
- For patients who are clinically unstable and for whom identification of the *Candida* species in the blood is unknown, there is no definitive recommendation. Several options are available and include: amphotericin B deoxycholate

(0.6–1.0 mg/kg/d), a lipid formulation of amphotericin B (3–5 mg/kg/d), high-dose fluconazole (800 mg/kg/d or ~ 12 mg/kg/d), caspofungin (70 mg loading dose Day 1, then 50 mg/d), micafungin (100 mg/d), anidulafungin (200 mg on Day 1, then 100 mg/d), voriconazole (6 mg/kg/12 h x 2, then 3 mg/kg/12 h), and a combination regimen with fluconazole (800 mg/d) and amphotericin B (0.6–1.0 mg/kg/d, for the first 5–6 d) (BIII). The choice of options should consider the local epidemiology of *Candida* isolate, as noted above. The writing group consensus would choose either an amphotericin B formulation or an echinocandin for such patients (BIII).

- For patients whose *Candida* species is known, the efficacy of specific agents can be predicted. For patients with *C. albicans* and also possibly *C. tropicalis*, the drugs of choice are fluconazole (400 mg/d), amphotericin B (0.6–1.0 mg/kg/d), or an echinocandin (doses as specified above in number 4) (BII). For *C. parapsilosis*, the drugs of choice are fluconazole (400 mg/d) and amphotericin B (0.6–1.0 mg/kg/d). Echinocandins appear to have less activity against *C. parapsilosis*. For patients with candidemia caused by *C. glabrata*, an echinocandin or amphotericin B is recommended (BII). High-dose fluconazole (800 mg/d) may be a suitable alternative. For *C. krusei* candidemia, an echinocandin or amphotericin B is the drug of choice. For candidemia caused by *C. lusitanae*, fluconazole is the preferred therapy (BII).
- Lipid formulations of amphotericin B are usually indicated for patients intolerant of, or refractory to, conventional antifungal therapy (BII).
- For all patients with candidemia, treatment (regardless of the drug or regimen) should be continued for 2 weeks after the last positive blood culture (BII).
- Ocular findings may be the only sign for disseminated candidiasis and can result in blindness. Therefore, at least one formal ophthalmologic examination should be per-

formed in any patient with candidemia within 2 weeks of diagnosis (263). The examination should preferably occur when candidemia is controlled and new spread to the eye is unlikely. In neutropenic patients, this exam should be performed once the neutrophil count has recovered, as earlier exams can be misleading in neutropenic patients. Additional specific therapeutic strategies may be required when the vitreous is involved, including intraocular therapy and consultation with an ophthalmologist for consideration of vitrectomy. With eye involvement, parenteral therapy should also be prolonged, at least until endophthalmitis is arrested. Furthermore, ophthalmic infection may represent a sign of failure of the current selected regimen. In cases of endophthalmitis, expert consultation with infectious disease specialists should be obtained.

9. The topic of prophylaxis for critical-care patients at risk for candidemia remains controversial at the time of this document. A retrospective study identified factors associated with invasive candidiasis in patients hospitalized for at least 4 days (264). The factors included any systemic antibiotic or the presence of a central venous catheter and at least two of the following: total parenteral nutrition, any dialysis, any major surgery, pancreatitis, any use of steroids, or use of other immunosuppressive agents (264). These results have been used to support the initiation of empiric fluconazole for such patients at risk of candidemia. However, a recent control trial randomized 270 adult ICU patients with fever despite administration of broad-spectrum antibiotics, with all patients having central venous catheters and APACHE II scores greater than 16, to receive either intravenous fluconazole (800 mg/d) or placebo for 2 weeks (265). In these critically ill adults with risk factors for invasive candidiasis, empirical fluconazole did not clearly improve a composite outcome when compared with placebo after 4 weeks of follow-up.

Candida Pneumonia

Because invasion of the lung parenchyma by *Candida* species with resulting *Candida* pneumonia is a rare event, controversy surrounds this entity. In fact, the isolation of candidal species from respiratory secretions is most often not clinically significant. That said, two forms of *Candida* pneumonia have been rarely reported (266, 267): primary pneumonia, which follows aspiration of *Candida*-laden oropharyngeal secretions (268), and pneumonia secondary to hematogenously disseminated candidiasis, especially in immunocompromised hosts (269, 270). The second form is more common. There are no large clinical trial data to guide therapy for this disease. Most reported cases have received amphotericin B therapy, but with the availability of newer agents, several treatment options exist, as described under candidemia.

Recommendations. In patients with candidemia, we recommend:

- Removal of all existing central venous catheters (BI). In the event that ongoing central venous access is necessary for the acute management of the patient, a new site should be obtained (BIII).
- Candidemia should be treated with antifungal agents, selecting one of the following agents: fluconazole, an amphotericin B formulation, an echinocandin, voriconazole, or the combination regimen of fluconazole and amphotericin B, based upon specific considerations as outlined below (AI).

- Treatment should continue for 2 weeks after the last positive blood culture (BII).
- The committee advises that all patients with candidemia should receive an eye exam by a skilled physician (BIII).

Remarks. The choice among these agents depends on the clinical status of the patient, identification of the species and/or antifungal susceptibility of the infecting fungus, relative drug toxicity, presence of organ dysfunction that may affect drug clearance, and the patient's prior exposure to various antifungal agents (BIII). Local epidemiologic data should be taken into consideration as well. For hospitals or practice areas where the incidence of non-*albicans Candida* blood isolates exceeds 10%, an initial empiric regimen other than fluconazole should be used, such as either a polyene or an echinocandin-based regimen, due to the higher incidence of fluconazole resistance in these species (BII).

Remark. Recommendation for use of an agent other than fluconazole, such as either a polyene- or an echinocandin-based regimen, would also apply to hospitals where primary resistance of *C. albicans* to fluconazole is high, owing to such factors as frequent use of fluconazole for prophylaxis. This recommendation is largely based on the increasing resistance to fluconazole of non-*albicans Candida* spp, specifically, *C. glabrata* and *C. krusei*, and some *C. albicans* isolates. This recommendation specifically deals with the initial empiric treatment regimen. If the *Candida* isolate is determined to be susceptible to fluconazole, then a switch to fluconazole should be made (BII).

In patients with candidemia who are clinically stable and who have not recently received azole therapy, we recommend either fluconazole (400 mg/d or ~ 6 mg/kg/d) or caspofungin (70 mg loading dose Day 1, then 50 mg/d) or micafungin (100 mg/d) or anidulafungin (200 mg on Day 1, then 100 mg/d) (BII).

In patients with candidemia who are clinically unstable and for whom identification of the *Candida* species in the blood is unknown, we recommend either amphotericin B deoxycholate (0.6–1.0 mg/kg/d), or a lipid formulation of amphotericin B (3–5 mg/kg/d), or caspofungin (70 mg loading dose Day 1, then 50 mg/d), or micafungin (100 mg/d), or anidulafungin (200 mg on Day 1, then 100 mg/d) for initial therapy (BIII).

Remark. Additional treatment options include high-dose fluconazole (800 mg/kg/d or ~ 12 mg/kg/d) or voriconazole (6 mg/kg/12 h × 2, then 3 mg/kg/12 h), or a combination regimen with high-dose fluconazole (800 mg/d) and amphotericin B (0.6–1.0 mg/kg/d, for the first 5–6 d) (BIII).

In patients with candidemia caused by *C. albicans* and also possibly *C. tropicalis*, we recommend fluconazole (400 mg/d) or amphotericin B (0.6–1.0 mg/kg/d) or caspofungin (70 mg loading dose Day 1, then 50 mg/d) or micafungin (100 mg/d) or anidulafungin (200 mg on Day 1, then 100 mg/d) (BII).

In patients with candidemia caused by *C. parapsilosis*, we recommend fluconazole (400 mg/d) and amphotericin B (0.6–1.0 mg/kg/d) (BIII).

Remark. Echinocandins appear to have less activity against *C. parapsilosis*.

In patients with candidemia caused by *C. glabrata*, we recommend an echinocandin or amphotericin B (BII). Dosing would include either caspofungin (70 mg loading dose Day 1, then 50 mg/d) or micafungin (100 mg/d) or anidulafungin (200 mg on Day 1, then 100 mg/d), or amphotericin B deoxycholate (0.6–1.0 mg/kg/d) or a lipid formulation of amphotericin B (3–5 mg/kg/d).

Remark. High-dose fluconazole (800 mg/d) may be a suitable alternative.

In patients with candidemia caused by *C. krusei*, we recommend an echinocandin or amphotericin B (BII). Dosing would

TABLE 10. TREATMENT OPTIONS FOR *PNEUMOCYSTIS JIROVECI* PNEUMONIA

Drug	Dose	Route	Comments
Trimethoprim plus sulfamethoxazole	15–20 mg/kg 75–100 mg/kg daily (in divided doses) generally for 3 wk	Oral or intravenous	First choice
Primaquine plus clindamycin	30 mg daily 600 mg three times daily, generally for 3 wk	Oral	Alternate option
Atovaquone	750 mg twice daily, generally for 3 wk	Oral	Alternate option
Pentamidine	4 mg/kg/d or 600 mg/d, generally for 3 wk	Intravenous or aerosol	Alternate option (Aerosol is rarely used)
Adjunctive corticosteroids (given in addition to antibiotic agent)	Prednisone (or equivalent dose of other corticosteroid) 40 mg twice daily for 5 d, then 40 mg daily on Days 6–11, and then 20 mg daily through Day 21	Intravenous or oral	Consider for use in patients with moderate to severe disease (PaO_2 on room air < 70 mm Hg or the alveolar–arterial oxygen gradient > 35)*

* Definitely recommended for HIV-associated *Pneumocystis* pneumonia. May consider in non–AIDS-associated *Pneumocystis* pneumonia as well.

include either caspofungin (70 mg loading dose on Day 1, then 50 mg/d) or micafungin (100 mg/d) or anidulafungin (200 mg on Day 1, then 100 mg/d), or amphotericin B deoxycholate (0.6–1.0 mg/kg/d) or a lipid formulation of amphotericin B (3–5 mg/kg/d).

In patients with candidemia caused by *C. lusitanae*, we recommend fluconazole (400 mg/d or ~ 6 mg/kg/d) (BII).

TREATMENT OF *PNEUMOCYSTIS* PNEUMONIA

Originally misclassified as a parasite, *Pneumocystis* species have now been definitively categorized as fungi based upon genetic and biochemical analyses. *Pneumocystis* continues to represent a major threat to immunocompromised patients (271). *Pneumocystis jirovecii*, the species infecting humans, is extremely resistant to traditional antifungal agents, including both amphotericin and azole agents (272, 273). Patient groups at risk for *Pneumocystis* pneumonia traditionally include those with HIV infection, hematologic and solid malignancies, organ transplantation, and those receiving immune-suppressive drugs for inflammatory disorders (274).

Immunocompetent Hosts

Clinically significant *Pneumocystis* pneumonia is virtually never observed in immunocompetent adults. Indeed, documentation of *Pneumocystis jirovecii* in a patient without known underlying disease should prompt a careful search for occult immune suppression, including previously unappreciated HIV infection, underlying solid or hematologic malignancy including myelodysplastic syndrome, and medication use, particularly corticosteroids, cytotoxic agents, TNF- α antagonists, and other immune suppressants (274).

Immunocompromised Hosts

All immunosuppressed patients with documented *Pneumocystis* pneumonia require treatment (Table 10). Despite newer agents, trimethoprim–sulfamethoxazole remains the most effective regimen for treating severe *Pneumocystis* pneumonia (AI) (274). This is dosed as trimethoprim 15–20 mg/kg/day and sulfamethoxazole 75–100 mg/kg/day in four daily divided doses. Documenting drug levels of either the sulfamethoxazole or trimethoprim component is useful, and the committee recommends verifying effective drug levels in all patients requiring intravenous therapy. Treatment is usually continued for 3 weeks. It is important to keep in mind that treatment responses

to *Pneumocystis* therapy often require at least 7 to 10 days before clinical improvement is documented. However, in the event that clinical improvement is not observed or clinical deterioration occurs over this timeline, then failure of the first-line treatment should be considered. In addition, adverse effects are common with the first-line agents, and patients with known allergies to sulfa often cannot tolerate this therapy. Second-line agents include primaquine (30 mg/d) plus clindamycin (600 mg three times per day) or atovaquone alone (750 mg twice daily). Alternatively, intravenous pentamidine (4 mg/kg/d) can be given. Aerosolized pentamidine (600 mg/kg/d) has fallen out of favor in recent years, and should only be reserved for those individuals with mild to mild-moderate disease who are intolerant of other therapies. Laboratory and animal data indicate that caspofungin and related compounds may have activity against *Pneumocystis* species (21, 22). However, controlled clinical trial data of the use of caspofungin in *Pneumocystis* pneumonia are lacking.

Adjunctive corticosteroids, given in addition to antibiotics, are of substantial benefit to HIV-infected patients with moderate to severe *Pneumocystis* pneumonia with hypoxemia (PaO_2 on room air < 70 mm Hg or the alveolar–arterial oxygen gradient > 35). Such patients should receive prednisone at a dose of 40 mg twice daily for 5 days, then 40 mg daily on Days 6 through 11, and then 20 mg daily through Day 21 (AI) (275). The California Collaborative Treatment Group studied 333 patients with AIDS and *Pneumocystis* pneumonia receiving standard treatment and randomly assigned to receive adjunctive corticosteroids. Those assigned to treatment with corticosteroids had a lower cumulative risk of respiratory failure and death within 84 days. The clinical benefit of reduced respiratory failure and death in patients with AIDS was limited to those with moderate to severe *Pneumocystis* pneumonia as defined above (276). In patients without AIDS who exhibit severe *Pneumocystis* pneumonia, a dose of 60 mg or more of prednisone daily was also associated with better outcome in one retrospective analysis (BII) (277). Although definitive randomized controlled trials addressing the role of adjunctive corticosteroids in *Pneumocystis* pneumonia in settings other than AIDS are lacking, the committee advises adding corticosteroids to the therapeutic regimens of such patients with moderate to severe pneumonia, using dosing regimens as advised for patients with AIDS (BIII).

Prophylaxis of immune-suppressed patients has substantially decreased the burden of this infection. Primary prophylaxis

TABLE 11. DRUGS USEFUL FOR PROPHYLAXIS OF *PNEUMOCYSTIS* PNEUMONIA

Drug	Dose	Route	Comments
Trimethoprim-sulfamethoxazole	1 double-strength tablet daily or 1 single-strength tablet daily or 1 double-strength tablet 3 times per week, for the duration of significant immune suppression*	Oral	First choice Alternate option Alternate option
Dapsone	50 mg twice daily or 100 mg daily	Oral	Ensure patient does not have glucose-6PD deficiency.
Dapsone plus pyrimethamine plus leucovorin	50 mg daily 50 mg weekly 25 mg weekly	Oral	
Dapsone plus pyrimethamine plus leucovorin	200 mg weekly 75 mg weekly 25 mg weekly	Oral	
Atovaquone	750 mg twice daily	Oral	Give with high-fat meals, for maximal absorption.
Pentamidine	300 mg monthly	Aerosol	Rarely used; may be associated with upper lobe relapse.

* In HIV, use prophylaxis if CD4 counts < 200/μl. In non-HIV immune-suppressed patients, consider prophylaxis during time periods in which prednisone dose exceeds 20 mg/day for greater than 1 month, especially if patient has associated T-cell defects, or is receiving other cytotoxic of anti-TNF agents. Some experts also recommend monitoring CD4 counts in patients without AIDS, again using the threshold of 200 CD4 cells/μl for determining need for prophylaxis.

against *Pneumocystis* pneumonia in HIV-infected adults, including pregnant women and those receiving highly active antiretroviral treatment (HAART), should begin when CD4+ counts less than 200 cells/μl or if there is a history of oropharyngeal candidiasis (AI) (278) (Table 11). Patients with previous *Pneumocystis* pneumonia should receive lifelong secondary prophylaxis, unless reconstitution of the immune system occurs. Prophylaxis should be discontinued in patients who have had a response to HAART, as shown by CD4+ cell counts greater than 200 cells/μl for a period of 3 months (AI). Ledergerber and colleagues analyzed episodes of recurrent *Pneumocystis* pneumonia in 325 HIV-infected patients after they had peripheral blood CD4 cell count greater than 200 cells/μl and found no cases of recurrent *Pneumocystis* during a follow-up period totaling 374 person-years (279). Prophylaxis should be reintroduced if the CD4+ count falls below 200 cells/μl (274, 280).

A variety of patients uninfected with HIV but who are receiving immunosuppressive medications, or who have an underlying acquired or inherited immunodeficiency, should also receive prophylaxis. These include patients with hematologic and solid malignancies receiving cytotoxic chemotherapies, organ transplantation, and those treated with immune-suppressive regimens for inflammatory conditions (274). Chronic corticosteroid therapy appears to be the single most common risk factor for patients without AIDS who develop *Pneumocystis* pneumonia. A corticosteroid dose greater than 20 mg of prednisone for a period of 8 weeks or more was associated with a significant risk of *Pneumocystis* pneumonia in patients who did not have AIDS in one series (BII) (281). Similar observations have been observed during cancer or connective tissue diseases that were also treated with corticosteroids (282, 283). However, in assessing a patient's overall risk for *Pneumocystis* pneumonia, the clinician also should consider the presence of immune derangement related to the underlying disease, as well as the presence of other immunosuppressive drugs, particularly cytotoxic agents (274). Recent studies further indicate that anti-TNF-α agents and methotrexate are also independently associated with increased risk of developing *Pneumocystis* pneumonia

(BII) (284, 285). Laboratory monitoring strategies to determine those patients without HIV who are at greatest risk for developing *Pneumocystis* pneumonia is an area of active investigation. While some have suggested monitoring CD4 cell counts in a fashion parallel to that employed with patients with HIV, such a strategy fails to identify all such patients at risk for developing *Pneumocystis* pneumonia (BIII) (274).

Trimethoprim-sulfamethoxazole continues to be the mainstay for *Pneumocystis* prophylaxis. This may be dosed as one double-strength (preferred) given three times per week or one single-strength tablet given once per day. A randomized control trial by Hughes and coworkers in 92 immune-suppressed patients demonstrated that double-strength trimethoprim-sulfamethoxazole was as effective in the prevention of *Pneumocystis* pneumonitis when given three days a week as it was when given daily (286) (AI). Compliance may be enhanced by a daily regimen, and double-strength dosing may be associated with lesser occurrence of other bacterial infections (274). Alternative *Pneumocystis* prophylaxis regimens include atovaquone (1,500 mg/d given as two, daily divided doses) or dapsone (100 mg/d) (AI) (274). Prophylaxis failures, however, have been associated with dapsone use in transplantation populations (287). Aerosolized pentamidine (300 mg once per month) is very rarely used in prophylaxis regimens, and is discouraged. There are data to indicate that aerosolized pentamidine prophylaxis may result in worse survival and higher risk for other infections when used in the bone marrow transplantation setting (288). In an open-label trial of 843 patients with HIV infection and fewer than 200 CD4+ cells/μl receiving one of three randomly assigned prophylactic agents (trimethoprim-sulfamethoxazole, dapsone, or aerosolized pentamidine), the lowest failure rates occurred in patients receiving trimethoprim-sulfamethoxazole, or high dose dapsone (100 mg/day), with the highest failure rate occurring with aerosolized pentamidine, with a predilection toward upper-lobe *Pneumocystis* infection (289). There are also no available data currently available on the use of caspofungin and related compounds in prophylaxis of patients at risk for *Pneumocystis* pneumonia.

Earlier concerns that trimethoprim-sulfamethoxazole may be contraindicated for prophylaxis among patients concurrently treated with methotrexate because of myelosuppression have not been supported by recent studies. For instance, in one large study of patients treated with up to 25 mg of methotrexate per week who also received trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis, severe myelosuppression was not observed (BII) (290). Such patients should be treated with folate supplementation (1.0 mg/d), or leucovorin on the day after receiving methotrexate, and careful monitoring of complete blood counts and liver function tests should be performed at least once a week while receiving therapy.

Recommendations. IMMUNOCOMPETENT HOSTS. Since *Pneumocystis jirovecii* does not cause clinically significant pneumonia in immunocompetent adults, in patients with no apparent underlying disease, a careful search for occult immune suppression should be conducted (AII).

IMMUNOCOMPROMISED HOSTS. In patients with moderate to severe *Pneumocystis* pneumonia (PaO_2 on room air < 70 mm Hg or an alveolar-arterial oxygen gradient > 35 , or those requiring hospitalization), we recommend trimethoprim 15–20 mg/kg/day and sulfamethoxazole 75–100 mg/kg/day in four daily divided doses for 3 weeks (AI).

Remark. In patients requiring intravenous therapy, we recommend verifying effective drug levels (AI).

In patients who cannot tolerate the above therapy, we recommend primaquine 30 mg/day plus clindamycin 600 mg three times per day, or intravenous pentamidine 4 mg/kg/day (BI).

Remark. Aerosolized pentamidine 600 mg/kg/day for treatment of *Pneumocystis* pneumonia has fallen out of favor in recent years, and should only be reserved for those individuals with mild to mild-moderate disease who are intolerant of other therapies.

In HIV-infected patients with moderate to severe *Pneumocystis* pneumonia with hypoxemia, we recommend/suggest prednisone at a dose of 40 mg twice daily for 5 days, then 40 mg/day on Days 6 through 11, and then 20 mg/day through Day 21 (AI).

In patients without HIV with moderate to severe *Pneumocystis* pneumonia, we suggest adding corticosteroids to the therapeutic regimens, using dosing regimens as advised for patients with AIDS (BII).

In patients with mild to moderate *Pneumocystis* pneumonia (PaO_2 on room air > 70 mm Hg or an alveolar-arterial oxygen gradient < 35 , and not requiring hospitalization), we suggest either oral trimethoprim 15–20 mg/kg/day and sulfamethoxazole 75–100 mg/kg/day in four daily divided doses, oral primaquine 30 mg/day plus clindamycin 600 mg three times per day, or oral atovaquone (750 mg twice daily) for 3 weeks (AI).

Prophylaxis of *Pneumocystis* Pneumonia. In HIV-infected patients with *Pneumocystis* pneumonia with CD4+ counts less than 200 cells/ μL , we recommend prophylaxis with trimethoprim-sulfamethoxazole dosed as one double-strength tablet or one single-strength tablet given once per day, or one double-strength tablet taken three times per week, until achieving CD4+ cell counts greater than 200 cells/ μL for a period of 3 months (AI).

In HIV-infected patients with *Pneumocystis* pneumonia who have a history of oropharyngeal candidiasis, we recommend prophylaxis until achieving CD4+ cell counts greater than 200 cells/ μL for a period of 3 months (AI).

In patients with hematologic and solid malignancies receiving cytotoxic chemotherapies, organ transplantation, and those treated with immune-suppressive regimens for inflammatory conditions, we recommend prophylaxis during the period of immune suppression with either:

- trimethoprim-sulfamethoxazole dosed as one double-strength tablet or one single-strength tablet given once per day, or one double-strength tablet taken three times per week (AI); or
- atovaquone 1,500 mg/day given as two daily divided doses (AI); or
- dapsone 50 mg twice daily or 100 mg/day (AI).
- Alternative regimens for prophylaxis include dapsone (50mg/d) plus pyrimethamine (50 mg/wk) plus leucovorin (25 mg/wk), or dapsone (200 mg/wk) plus pyrimethamine (75 mg wk) plus leucovorin (25 mg/wk) (BII).

Remarks. In immune-suppressed patients without HIV, consider prophylaxis during time periods where prednisone dose exceeds 20 mg/day for greater than 1 month, especially if the patient has associated T cell defects, or is receiving other cytotoxic drugs or anti-TNF agents. Some experts also recommend monitoring CD4 counts in patents without AIDS, again using the threshold of 200 CD4 cells/ μL for determining need for prophylaxis.

Double-strength TMP-SMX dosing may be associated with lesser occurrence of other bacterial infections (274).

Aerosolized pentamidine (300 mg once per month) is very rarely used in prophylaxis regimens, and is generally discouraged.

In patients with concurrent methotrexate treatment or with other concerns for myelosuppression, and who are receiving antifolate-based *Pneumocystis* regimens with either trimethoprim-sulfamethoxazole or dapsone-pyrimethamine regimens, we further suggest folate supplements of 1.0 mg/day, or leucovorin (25mg/wk) on the day following methotrexate treatment during the period of prophylaxis or treatment (BIII).

TREATMENT OF OTHER FUNGI

The management of emerging or rare fungi is supported by limited evidence-based studies with no randomized, blinded, comparative studies. The main mycoses in this category include zygomycoses (including diseases due to *Rhizopus*, *Mucormycosis*, *Cunninghamella*, and other species), hyalohyphomycoses (including diseases due to *Paecilomyces*, *Fusarium*, and *Scedosporium*), the phaeohyphomycoses (including diseases due to dematiaceous or black molds such as *Curvularia*, *Bipolaris*, *Exophiala*, and *Alternaria*), and infections related to *Trichosporon*. It is important to note that airway cultures can identify a variety of fungi, which may be contaminants, colonizers, or disease producers, particularly in immunocompromised hosts. Determination of their importance requires accurate fungal identification, work-up to rule out disease, and, in some cases, referral to infectious disease experts for evaluation. Certain principles based on substantial clinical experience, as well as results of some open clinical trials, can also help guide treatment strategies (Table 12). In the majority of infections, there is a three-part management strategy for eradication.

The vast majority of these rare and emerging fungal infections involve immunocompromised patients. Therefore, a primary strategy for management of these infections with underlying diseases is to maximally reduce immunosuppressive drugs, provide immunostimulants, and/or rapidly control the underlying diseases or conditions, such as HIV infection, diabetes, and/or chemotherapy-induced neutropenia. However, in allergic fungal sinusitis caused by dematiaceous molds, an alteration in host immunity might be considered in management, along with the use of immunosuppressive regimens, such as inhaled or

TABLE 12. TREATMENT RECOMMENDATIONS FOR OTHER RARE FUNGI

Fungus	Primary Therapy	Alternative Therapies
Zygomycosis	Lipid formulations of amphotericin B (5 mg/kg/d) or amphotericin B deoxycholate (0.7–1.0 mg/kg/d)* †	Posaconazole (400 mg orally twice daily or 200 mg orally four times per day) (only some strains fully susceptible)* †
<i>Paecilomyces/Trichosporon</i>	Voriconazole*†	Posaconazole*†
<i>Fusarium</i>	Voriconazole or posaconazole or lipid formulation of amphotericin B*†	
<i>Scedosporium apiospermum</i>	Voriconazole (200 mg intravenously or orally twice daily) or posaconazole (200 mg four times daily)	
<i>Scedosporium prolificans</i>	No consistent antifungal†	
Phaeohyphomycosis	Itraconazole or voriconazole at (200 mg orally twice daily)*†	Posaconazole (200 mg four times daily), flucytosine (100 mg/kg/d)* †

* Exact dose and duration of treatment for these emerging rare infections are not precise, and consultation with an expert in infectious diseases regarding these clinical decisions should be considered.

† None of these agents has evidence-based randomized, comparative trials for support. These recommendations are based on clinical experience and *in vitro* susceptibility testing.

systemic corticosteroids with or without an antifungal agent (291). A second therapeutic strategy is to debulk or debride necrotic tissues, cysts, or true abscesses. This surgery is particularly important in the angioinvasive zygomycoses, which produce devitalized tissue, and also in cysts or abscesses produced by dematiaceous molds. The third strategy for management of rare and emerging fungal infections involves the use of specific antifungal drugs, which can be delivered as local therapy for fungal keratitis and/or irrigated into the wound during a surgical procedure, or as a systemic antifungal drug for invasive disease. Although not necessarily correlated with clinical outcome, *in vitro* antifungal susceptibility by Clinical and Laboratory Standards Institute M38A method may help validate antifungal drug choices in these rare and emerging molds.

General guideline statements regarding antifungal drug treatments for emerging and rare fungi include amphotericin B deoxycholate at 0.7–1.0 mg/kg/day as the drug of choice for zygomycosis (AII). However, recent clinical experience supports the use of lipid formulations of amphotericin B (liposomal amphotericin B and amphotericin B lipid complex) at 5 mg/kg/day with similar efficacy, but less toxicity (292–294). In fact, these lipid preparations of amphotericin B can be considered first-line therapy (AII). An additional recent retrospective study further supports rapid initiation of amphotericin therapy in zygomycosis. Study results indicated that delayed amphotericin B–based therapy (i.e., initiating treatment ≥ 6 d after diagnosis) resulted in a twofold increase in mortality rate at 12 weeks after diagnosis, compared with early treatment (82.9% vs. 48.6%; $P = 0.008$) (295). For intolerant or refractory patients with zygomycosis, an alternative treatment is posaconazole 400 mg orally twice per day or 200 mg orally four times per day for optimal drug exposure, and consideration of drug level measurements for monitoring therapy (BII) (296, 297). However, only some zygomycetes are fully susceptible to posaconazole. For fusariosis, lipid formulations of amphotericin B, voriconazole, or posaconazole appear to have similar efficacy and the antifungal choice is dictated by clinical conditions (BII) (44, 293, 296, 298, 299). For scedosporiosis, the treatment regimen depends on the species. For *S. apiospermum* (*Pseudallescheria boydii*), the drug of choice is voriconazole at 200 mg intravenously or orally twice per day (BII) (44, 298). Disease caused by *S. prolificans* will require individualized treatments and possibly a combination of drugs (such as azoles and terbinafine), since this fungal species is relatively resistant to all classes of antifungals (CIII) (44, 292, 298, 300). Infections with the dematiaceous molds (phaeohyphomycoses) can be successfully managed with either itraconazole or voriconazole at 200 mg orally twice per day or posaconazole 400 mg orally twice per day as first-line agents (BII) (44, 296, 298, 301, 302). Flucytosine at 100 mg/kg/day

and adjusted to renal function has been used in combination therapies for serious phaeohyphomycosis (CIII), and this combination strategy may be particularly relevant for phaeohyphomycosis of the central nervous system (303). For trichosporonosis (*Trichosporon* species and *Geotrichum capitatum*) (304) and *Paecilomyces* infections, attention to immune reconstitution is essential; however, it appears from case reports and *in vitro* testing that extended-spectrum triazoles, such as voriconazole, posaconazole, and itraconazole, may be successfully used in treatment, although failures can also occur with these agents (BIII) (44). A role for the echinocandins in the treatment of these uncommon infections has not yet been well established.

The exact dosing and duration of treatment for these emerging, rare infections are not precise, and consultation with an expert in infectious diseases regarding these clinical decisions should be considered. Case reports indicate that the use of adjunctive immune-stimulation agents, such as cytokines, has been successful (305). Thus, colony-stimulating factors or interferon- γ will need to be used on an individual, case-by-case basis. Treatment of infections with a very rare fungal species having less than a dozen reported cases will need to be guided by *in vitro* susceptibility testing and/or clinical experience within the literature, or from a consultant's opinion. It is most important to have a correct identification of the fungus to help guide treatment decisions.

Recommendations. In patients with zygomycosis, we recommend lipid formulations of amphotericin B at 5 mg/kg/day or amphotericin B deoxycholate at 0.7–1.0 mg/kg/day (BII).

In patients who are intolerant of, or refractory to, amphotericin B, we suggest posaconazole 200 mg orally four times per day (BII).

Remark. Only some zygomycetes are fully susceptible to posaconazole.

For patients with fusariosis, we suggest lipid formulations of amphotericin B, voriconazole, or posaconazole (BII). The exact dosing and duration of therapy is unclear, is not evidence-based, and is largely derived from *in vitro* susceptibility testing. Therefore, we recommend consultation with an expert in infectious diseases regarding these clinical decisions (BIII).

For patients with scedosporiosis associated with *S. apiospermum*, we suggest voriconazole 200 mg intravenously or orally twice per day (BII). The duration of therapy is not precise and depends on closely monitoring clinical response to therapy. For patients with scedosporiosis associated with *S. prolificans*, no consistent antifungal regimen can be recommended (CIII). Therefore, we recommend consultation with an expert in infectious diseases regarding these clinical decisions (BIII).

For patients with phaeohyphomycoses, we suggest either itraconazole or voriconazole 200 mg orally twice per day, or

posaconazole 400 mg orally twice per day (BII). The duration of therapy is not precise and depends on closely monitoring clinical response to therapy. Therefore, we recommend consultation with an expert in infectious diseases regarding these clinical decisions (BIII).

Remark. Flucytosine 100 mg/kg/day adjusted to renal function has been used in combination with the primary agents listed above in serious phaeohyphomycoses infections, and may be particularly relevant in treating phaeohyphomycosis of the central nervous system.

For trichosporonosis (*Trichosporon* species and *Geotrichum capitatum*) (304) and *Paecilomyces* infections, attention to immune reconstitution is essential. However, case reports and *in vitro* testing suggest that extended-spectrum triazoles, such as voriconazole, posaconazole, and itraconazole, may be successfully used in treatment, although failures can also occur with these antifungal agents (BIII) (44). The exact dosing and duration of therapy is unclear, and is not evidence-based. Therefore, we recommend consultation with an expert in infectious diseases regarding these clinical decisions (BIII).

Additional Treatment Considerations

In the majority of infections, there is a three-part management strategy for eradication:

1. Because the vast majority of these rare and emerging fungal infections involve immunocompromised patients, a primary strategy for management of these infections with underlying diseases is to maximally reduce immunosuppressive drugs, provide immunostimulants, and/or rapidly control the underlying diseases or conditions such as HIV infection, diabetes, and/or chemotherapy-induced neutropenia. However, in allergic fungal sinusitis caused by dematiaceous molds, an alteration in host immunity might be considered in management with the use of immunosuppressive regimens, such as inhaled, topical, or systemic corticosteroids with or without an antifungal agent, administered either topically or systemically (291).
2. A second therapeutic strategy is to debulk or debride necrotic tissues, cysts, or true abscesses. This surgery is particularly important in the angioinvasive zygomycoses, which produce devitalized tissue, and also in cysts or abscesses produced by dematiaceous molds.
3. The third strategy for management of rare and emerging fungal infections is the use of specific antifungal drugs, which can be delivered as local therapy for fungal keratitis and/or irrigated into the wound during a surgical procedure, or given systemically for invasive disease. Although not necessarily correlated with clinical outcome, *in vitro* antifungal susceptibility by CLSI (NCCLS) M38A method may help validate antifungal drug choices in these rare and emerging molds.

GLOSSARY OF TERMS

Azole antifungal—Azole antifungals are a class of agents that possess a five-member nitrogen heterocyclic ring structure containing at least one other noncarbon atom, such as nitrogen, oxygen, or sulfur. Azole antifungal drugs function by inhibiting 14 α -demethylase that synthesizes ergosterol in the plasma membrane of the fungus. Typical agents include itraconazole, fluconazole, voriconazole, and posaconazole.

Basidiomycetous yeast—These fungi possess spores on a basidium structure following sexual reproduction. Although this group includes rusts, smuts, and certain mushrooms, the *Cryptococcal* species are the members of this group most commonly associated with human disease.

Dimorphic fungus—Dimorphic fungi generally exist in mold (or hyphal/ filamentous) form at room temperature and grow in a yeast form at body temperatures. Various dimorphic fungi that are potential human pathogens include *Coccidioides immitis*, *Paracoccidioides brasiliensis*, and *Candida albicans*.

Echinocandin antifungals—These agents are large lipopeptide molecules that inhibit β -(1, 3)-glucan synthesis, thereby damaging fungal cell walls. Echinocandins are rapidly fungicidal against most *Candida* spp. and fungistatic against *Aspergillus* spp. Typical agents include caspofungin, micafungin, and anidulafungin.

Moulds—Moulds (or molds) are fungal microorganisms, which grow in the form of multicellular filaments, termed *hyphae*.

Polyene antifungals—These agents contain multiple conjugated double bonds, which bind to sterols in the fungal cell membrane, principally ergosterol, rendering the fungal cell leaky and resulting in cell death. Typical agents in this class include amphotericin B deoxycholate, and the lipid formulations of amphotericin.

Yeasts—Yeasts are eukaryotic fungal microorganisms. Most reproduce by asexual budding, although some also exhibit binary fission. Yeasts are generally unicellular, although some species exhibit multicellular forms through the generation of a string of connected budding cells known as *pseudohyphae*. At body temperature, *Candida albicans* is most commonly present in yeast form.

This statement was prepared by the Fungal Working Group of the Assembly on Microbiology, Tuberculosis, and Pulmonary Infections.

Members of the working group include:

ANDREW H. LIMPER, M.D. (*Chair*)
 KENNETH S. KNOX, M.D. (*Co-Chair*)
 GEORGE A. SAROSI, M.D. (*Co-Chair*)
 NEIL M. AMPEL, M.D.
 JOHN E. BENNETT, M.D.
 ANTONINO CATANZARO, M.D.
 SCOTT F. DAVIES, M.D.
 WILLIAM E. DISMUKES, M.D.
 CHADI A. HAGE, M.D.
 KIEREN A. MARR, M.D.
 CHRISTOPHER H. MODY, M.D.
 JOHN R. PERFECT, M.D.
 DAVID A. STEVENS, M.D.

Author Disclosure: A.H.L. does not have a financial relationship with a commercial entity that has an interest in the subject of this manuscript. K.S.K. owns stock in AlphaMed Pharmaceuticals (\$10,001–\$50,000). G.A.S. received lecture fees from Pfizer (\$1,001–\$5,000). N.M.A. does not have a financial relationship with a commercial entity that has an interest in this manuscript. J.E.B. does not have a financial relationship with a commercial entity that has an interest in this manuscript. A.C. does not have a financial relationship with a commercial entity that has an interest in this manuscript. S.F.D. does not have a financial relationship with a commercial entity that has an interest in this manuscript. W.E.D. does not have a financial relationship with a commercial entity that has an interest in this manuscript. C.A.H. served on an advisory board of Ortho-McNeil (\$1,001–\$5,000) and received research support from MiraBella Technologies (\$5,001–\$10,000). K.A.M. does not have a financial relationship with a commercial entity that has an interest in this manuscript. C.H.M. reported serving as a consultant to AstraZeneca (\$1,001–\$5,000) and on advisory boards for GlaxoSmithKline and AstraZeneca (\$1,001–\$5,000 each); he received lecture fees from AstraZeneca, Bayer, GlaxoSmithKline, Novartis, and Pfizer (\$1,001–\$5,000 each), and research support from AstraZeneca and Aradigm (\$10,001–\$50,000). J.R.P. served on advisory boards of Astellas, Enzon, Merck, Pfizer, and Schering-Plough (\$1,001–\$5,000 each). D.A.S. does not have a financial relationship with a commercial entity that has an interest in this manuscript.

References

- McGowan JE Jr, Chesney PJ, Crossley KB, LaForce FM. Guidelines for the use of systemic glucocorticosteroids in the management of selected infections. Working group on steroid use, antimicrobial agents committee, Infectious Diseases Society of America. *J Infect Dis* 1992;165:1-13.
- Sobel JD. Practice guidelines for the treatment of fungal infections. For the mycoses study group, Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2000;30:652.
- Schunemann HJ, Jaeschke R, Cook DJ, Bria WF, El-Solh AA, Ernst A, Fahy BF, Gould MK, Horan KL, Krishnan JA, et al. An official ATS statement: grading the quality of evidence and strength of recommendations in its guidelines and recommendations. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:605-614.
- Schunemann HJ, Osborne M, Moss J, Manthous C, Wagner G, Sicilian L, Ohar J, McDermott S, Lucas L, Jaeschke R. An official American Thoracic Society policy statement: managing conflict of interest in professional societies. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:564-580.
- Barcia JP. Hyperkalemia associated with rapid infusion of conventional and lipid complex formulations of amphotericin B. *Pharmacotherapy* 1998;18:874-876.
- Wright DG, Robichaud KJ, Pizzo PA, Deisseroth AB. Lethal pulmonary reactions associated with the combined use of amphotericin B and leukocyte transfusions. *N Engl J Med* 1981;304:1185-1189.
- Goren MP, Viar MJ, Shenep JL, Wright RK, Baker DK, Kalwinsky DK. Monitoring serum aminoglycoside concentrations in children with amphotericin B nephrotoxicity. *Pediatr Infect Dis J* 1988;7:698-703.
- Mayer J, Doubek M, Doubek J, Horky D, Scheer P, Stepanek M. Reduced nephrotoxicity of conventional amphotericin B therapy after minimal nephroprotective measures: animal experiments and clinical study. *J Infect Dis* 2002;186:379-388.
- Nivoix Y, Ubeaud-Sequier G, Engel P, Leveque D, Herbrecht R. Drug-drug interactions of triazole antifungal agents in multimorbid patients and implications for patient care. *Curr Drug Metab* 2009;10:395-409.
- Willems L, van der Geest R, de Beule K. Itraconazole oral solution and intravenous formulations: a review of pharmacokinetics and pharmacodynamics. *J Clin Pharm Ther* 2001;26:159-169.
- Stevens DA. Ketoconazole metamorphosis: an antimicrobial becomes an endocrine drug. *Arch Intern Med* 1985;145:813-815.
- Zonios DI, Bennett JE. Update on azole antifungals. *Semin Respir Crit Care Med* 2008;29:198-210.
- Stevens DA. Itraconazole in cyclodextrin solution. *Pharmacotherapy* 1999;19:603-611.
- Toon S, Ross CE, Gokal R, Rowland M. An assessment of the effects of impaired renal function and haemodialysis on the pharmacokinetics of fluconazole. *Br J Clin Pharmacol* 1990;29:221-226.
- Pascual A, Calandra T, Bolay S, Buclin T, Bille J, Marchetti O. Voriconazole therapeutic drug monitoring in patients with invasive mycoses improves efficacy and safety outcomes. *Clin Infect Dis* 2008;46:201-211.
- Schwartz S, Milatovic D, Thiel E. Successful treatment of cerebral aspergillosis with a novel triazole (voriconazole) in a patient with acute leukaemia. *Br J Haematol* 1997;97:663-665.
- Walsh TJ, Raad I, Patterson TF, Chandrasekar P, Donowitz GR, Graybill R, Greene RE, Hachem R, Hadley S, Herbrecht R, et al. Treatment of invasive aspergillosis with posaconazole in patients who are refractory to or intolerant of conventional therapy: an externally controlled trial. *Clin Infect Dis* 2007;44:2-12.
- Stevens DA, Rendon A, Gaona-Flores V, Catanzaro A, Anstead GM, Pedicone L, Graybill JR. Posaconazole therapy for chronic refractory coccidioidomycosis. *Chest* 2007;132:952-958.
- Ullmann AJ, Cornely OA. Antifungal prophylaxis for invasive mycoses in high risk patients. *Curr Opin Infect Dis* 2006;19:571-576.
- Raad II, Graybill JR, Bustamante AB, Cornely OA, Gaona-Flores V, Afif C, Graham DR, Greenberg RN, Hadley S, Langston A, et al. Safety of long-term oral posaconazole use in the treatment of refractory invasive fungal infections. *Clin Infect Dis* 2006;42:1726-1734.
- Powles MA, Liberator P, Anderson J, Karkhanis Y, Dropinski JF, Bouffard FA, Balkovec JM, Fujioka H, Aikawa M, McFadden D, et al. Efficacy of MK-991 (1-743,872), a semisynthetic pneumocandin, in murine models of *Pneumocystis carinii*. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:1985-1989.
- Kottom TJ, Limper AH. Cell wall assembly by *Pneumocystis carinii*: evidence for a unique gsc-1 subunit mediating beta-1,3-glucan deposition. *J Biol Chem* 2000;275:40628-40634.
- Joseph JM, Jain R, Danziger LH. Micafungin: a new echinocandin antifungal. *Pharmacotherapy* 2007;27:53-67.
- Croft DR, Trapp J, Kernstine K, Kirchner P, Mullan B, Galvin J, Peterson MW, Gross T, McLennan G, Kern JA. Fdg-pet imaging and the diagnosis of non-small cell lung cancer in a region of high histoplasmosis prevalence. *Lung Cancer* 2002;36:297-301.
- Olson EJ, Utz JP, Prakash UB. Therapeutic bronchoscopy in broncholithiasis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:766-770.
- Menivale F, Deslee G, Vallerand H, Toubas O, Delepine G, Guillou PJ, Lebargy F. Therapeutic management of broncholithiasis. *Ann Thorac Surg* 2005;79:1774-1776.
- Lloyd JE, Tillman BF, Atkinson JB, Des Prez RM. Mediastinal fibrosis complicating histoplasmosis. *Medicine* 1988;67:295-310.
- Hackstein N, Fegbeutel C, Rau WS. Idiopathic mediastinal fibrosis as differential diagnosis of mediastinal structures. *Rofo* 2004;176:1510-1511. (in German.)
- Savelli BA, Parshley M, Morganroth ML. Successful treatment of sclerosing cervicitis and fibrosing mediastinitis with tamoxifen. *Chest* 1997;111:1137-1140.
- Doyle TP, Lloyd JE, Robbins IM. Percutaneous pulmonary artery and vein stenting: a novel treatment for mediastinal fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:657-660.
- Manali ED, Saad CP, Krizmanich G, Mehta AC. Endobronchial findings of fibrosing mediastinitis. *Respir Care* 2003;48:1038-1042.
- Brodsky AL, Gregg MB, Loewenstein MS, Kaufman L, Mallison GF. Outbreak of histoplasmosis associated with the 1970 Earth Day activities. *Am J Med* 1973;54:333-342.
- Johnson PC, Wheat LJ, Cloud GA, Goldman M, Lancaster D, Bamberger DM, Powderly WG, Hafner R, Kauffman CA, Dismukes WE. Safety and efficacy of liposomal amphotericin B compared with conventional amphotericin B for induction therapy of histoplasmosis in patients with AIDS. *Ann Intern Med* 2002;137:105-109.
- Wheat J, Hafner R, Korzun AH, Limjoco MT, Spencer P, Larsen RA, Hecht FM, Powderly W. Itraconazole treatment of disseminated histoplasmosis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome: AIDS clinical trial group. *Am J Med* 1995;98:336-342.
- Wheat J, Hafner R, Wulfsohn M, Spencer P, Squires K, Powderly W, Wong B, Rinaldi M, Saag M, Hamill R, et al. Prevention of relapse of histoplasmosis with itraconazole in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 1993;118:610-616.
- Goldman M, Zackin R, Fichtenbaum CJ, Skiest DJ, Koletar SL, Hafner R, Wheat LJ, Nyangweso PM, Yiannoutsos CT, Schnitzlein-Bick CT, et al. Safety of discontinuation of maintenance therapy for disseminated histoplasmosis after immunologic response to antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2004;38:1485-1489.
- Breton G, Adle-Biasette H, Therby A, Ramanoelina J, Choudat L, Bissuel F, Huerre M, Dromer F, Dupont B, Lortholary O. Immune reconstitution inflammatory syndrome in hiv-infected patients with disseminated histoplasmosis. *AIDS* 2006;20:119-121.
- McKinsey DS, Wheat LJ, Cloud GA, Pierce M, Black JR, Bamberger DM, Goldman M, Thomas CJ, Gutsch HM, Moskovitz B, et al.; National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. Itraconazole prophylaxis for fungal infections in patients with advanced human immunodeficiency virus infection: randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Clin Infect Dis* 1999;28:1049-1056.
- Wood KL, Hage CA, Knox KS, Kleiman MB, Sannuti A, Day RB, Wheat LJ, Twigg HL III. Histoplasmosis after treatment with anti-tumor necrosis factor-alpha therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:1279-1282.
- Goodwin RA Jr, Shapiro JL, Thurman GH, Thurman SS, Des Prez RM. Disseminated histoplasmosis: clinical and pathologic correlations. *Medicine* 1980;59:1-33.
- Parker JD, Sarosi GA, Doto IL, Bailey RE, Tosh FE. Treatment of chronic pulmonary histoplasmosis. *N Engl J Med* 1970;283:225-229.
- Kennedy CC, Limper AH. Redefining the clinical spectrum of chronic pulmonary histoplasmosis: a retrospective case series of 46 patients. *Medicine* 2007;86:252-258.
- Dismukes WE, Bradsher RW Jr, Cloud GC, Kauffman CA, Chapman SW, George RB, Stevens DA, Girard WM, Saag MS, Bowles-Patton C. Itraconazole therapy for blastomycosis and histoplasmosis: NIAID mycoses study group. *Am J Med* 1992;93:489-497.
- Perfect JR, Marr KA, Walsh TJ, Greenberg RN, DuPont B, de la Torre-Cisneros J, Just-Nubling G, Schlamm HT, Lutsar I, Espinel-Ingroff A, et al. Voriconazole treatment for less-common, emerging, or refractory fungal infections. *Clin Infect Dis* 2003;36:1122-1131.
- Restrepo A, Tobon A, Clark B, Graham DR, Corcoran G, Bradsher RW, Goldman M, Pankey G, Moore T, Negroni R, et al. Salvage treatment of histoplasmosis with posaconazole. *J Infect* 2007;54:319-327.

46. Li RK, Ciblak MA, Nordoff N, Pasarell L, Warnock DW, McGinnis MR. *In vitro* activities of voriconazole, itraconazole, and amphotericin B against *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, and *Histoplasma capsulatum*. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:1734–1736.
47. Connolly P, Wheat J, Schnitzlein-Bick C, Durkin M, Kohler S, Smedema M, Goldberg J, Brizendine E, Loebenberg D. Comparison of a new triazole antifungal agent, schering 56592, with itraconazole and amphotericin B for treatment of histoplasmosis in immunocompetent mice. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:322–328.
48. Clark B, Foster R, Tunbridge A, Green S. A case of disseminated histoplasmosis successfully treated with the investigational drug posaconazole. *J Infect* 2005;51:e177–e180.
49. Kohler S, Wheat LJ, Connolly P, Schnitzlein-Bick C, Durkin M, Smedema M, Goldberg J, Brizendine E. Comparison of the echinocandin caspofungin with amphotericin b for treatment of histoplasmosis following pulmonary challenge in a murine model. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:1850–1854.
50. Dall L, Salzman G. Treatment of pulmonary sporotrichosis with ketoconazole. *Rev Infect Dis* 1987;9:795–798.
51. Mercurio MG, Elewski BE. Therapy of sporotrichosis. *Semin Dermatol* 1993;12:285–289.
52. Kauffman CA. Old and new therapies for sporotrichosis. *Clin Infect Dis* 1995;21:981–985.
53. Sharkey-Mathis PK, Kauffman CA, Graybill JR, Stevens DA, Hostetler JS, Cloud G, Dismukes WE. Treatment of sporotrichosis with itraconazole: Niald mycoses study group. *Am J Med* 1993;95:279–285.
54. Lemos LB, Baliga M, Guo M. Acute respiratory distress syndrome and blastomycosis: presentation of nine cases and review of the literature. *Ann Diagn Pathol* 2001;5:1–9.
55. Sarosi GA, Davies SF. Blastomycosis. *Am Rev Respir Dis* 1979;120:911–938.
56. Pappas PG, Pottage JC, Powderly WG, Fraser VJ, Stratton CW, McKenzie S, Tapper ML, Chmel H, Bonebrake FC, Blum R, et al. Blastomycosis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 1992;116:847–853.
57. Pappas PG, Threlkeld MG, Bedsole GD, Cleveland KO, Gelfand MS, Dismukes WE. Blastomycosis in immunocompromised patients. *Medicine* 1993;72:311–325.
58. Chapman SW, Bradsher RW Jr, Campbell GD Jr, Pappas PG, Kauffman CA. Practice guidelines for the management of patients with blastomycosis: Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2000;30:679–683.
59. Saiz P, Gitelis S, Virkus W, Piasecki P, Bengana C, Templeton A. Blastomycosis of long bones. *Clin Orthop Relat Res* 2004;255:255–259.
60. Wiesman IM, Podbielski FJ, Hernan MJ, Sekosan M, Vigneswaran WT. Thoracic blastomycosis and empyema. *JSLs* 1999;3:75–78.
61. Hadjipavlou AG, Mader JT, Nauta HJ, Necessary JT, Chaljub G, Adesokan A. Blastomycosis of the lumbar spine: case report and review of the literature, with emphasis on diagnostic laboratory tools and management. *Eur Spine J* 1998;7:416–421.
62. Saccante M, Abernathy RS, Pappas PG, Shah HR, Bradsher RW. Vertebral blastomycosis with paravertebral abscess: report of eight cases and review of the literature. *Clin Infect Dis* 1998;26:413–418.
63. Bradsher RW. Therapy of blastomycosis. *Semin Respir Infect* 1997;12:263–267.
64. Ralph ED, Plaxton WR, Sharpe MD. Treatment of severe pulmonary blastomycosis with oral itraconazole: case report. *Clin Infect Dis* 1999;29:1336–1337.
65. Parker JD, Doto IL, Tosh FE. A decade of experience with blastomycosis and its treatment with amphotericin B: a national communicable disease center cooperative mycoses study. *Am Rev Respir Dis* 1969;99:895–902.
66. Chowfin A, Tight R, Mitchell S. Recurrent blastomycosis of the central nervous system: case report and review. *Clin Infect Dis* 2000;30:969–971.
67. Cook PP. Amphotericin B lipid complex for the treatment of recurrent blastomycosis of the brain in a patient previously treated with itraconazole. *South Med J* 2001;94:548–549.
68. Pappas PG, Bradsher RW, Kauffman CA, Cloud GA, Thomas CJ, Campbell GD Jr, Chapman SW, Newman C, Dismukes WE. Treatment of blastomycosis with higher doses of fluconazole: the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. *Clin Infect Dis* 1997;25:200–205.
69. Pappas PG, Bradsher RW, Chapman SW, Kauffman CA, Dine A, Cloud GA, Dismukes WE. Treatment of blastomycosis with fluconazole: a pilot study. The National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. *Clin Infect Dis* 1995;20:267–271.
70. Sorensen KN, Clemons KV, Stevens DA. Murine models of blastomycosis, coccidioidomycosis, and histoplasmosis. *Mycopathologia* 1999;146:53–65.
71. Sugar AM, Liu XP. Efficacy of voriconazole in treatment of murine pulmonary blastomycosis. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:601–604.
72. Bakleh M, Aksamit AJ, Tleyjeh IM, Marshall WF. Successful treatment of cerebral blastomycosis with voriconazole. *Clin Infect Dis* 2005;40:e69–e71.
73. Borgia SM, Fuller JD, Sarabia A, El-Helou P. Cerebral blastomycosis: a case series incorporating voriconazole in the treatment regimen. *Med Mycol* 2006;44:659–664.
74. Morgan D, Young RF, Chow AW, Mehninger CM, Itabashi H. Recurrent intracerebral blastomycotic granuloma: diagnosis and treatment. *Neurosurgery* 1979;4:319–324.
75. Lahm T, Neese S, Thornburg AT, Ober MD, Sarosi GA, Hage CA. Corticosteroids for blastomycosis-induced ARDS: a report of two patients and review of the literature. *Chest* 2008;133:1478–1480.
76. Schwarz EB, Postlethwaite DA, Hung YY, Armstrong MA. Documentation of contraception and pregnancy when prescribing potentially teratogenic medications for reproductive-age women. *Ann Intern Med* 2007;147:370–376.
77. Chandrasekar PH. Increased dose of echinocandins for invasive fungal infections: bonanza for the patient or the pharmaceutical industry? *Bone Marrow Transplant* 2007;39:129–131.
78. Galgiani JN, Ampel NM, Blair JE, Catanzaro A, Johnson RH, Stevens DA, Williams PL. Coccidioidomycosis. *Clin Infect Dis* 2005;41:1217–1223.
79. Valdivia L, Nix D, Wright M, Lindberg E, Fagan T, Lieberman D, Stoffer T, Ampel NM, Galgiani JN. Coccidioidomycosis as a common cause of community-acquired pneumonia. *Emerg Infect Dis* 2006;12:958–962.
80. Galgiani JN, Ampel NM, Catanzaro A, Johnson RH, Stevens DA, Williams PL. Practice guideline for the treatment of coccidioidomycosis: Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2000;30:658–661.
81. Bergstrom L, Yocum DE, Ampel NM, Villanueva I, Lisse J, Gluck O, Tesser J, Posever J, Miller M, Araujo J, et al. Increased risk of coccidioidomycosis in patients treated with tumor necrosis factor alpha antagonists. *Arthritis Rheum* 2004;50:1959–1966.
82. Ampel NM, Wieden MA, Galgiani JN. Coccidioidomycosis: clinical update. *Rev Infect Dis* 1989;11:897–911.
83. Gifford MA, Buss WC, Douds RJ. Data on coccidioides fungus infection, Kern county, 1901–1936. Annual Report Kern County Health Department for the Fiscal Year July 1, 1936, to June 30, 1937. Bakersfield, CA, 1937. pp. 39–54.
84. Dewsnup DH, Galgiani JN, Graybill JR, Diaz M, Rendon A, Cloud GA, Stevens DA. Is it ever safe to stop azole therapy for *Coccidioides immitis* meningitis? *Ann Intern Med* 1996;124:305–310.
85. Stevens DA, Shatsky SA. Intrathecal amphotericin in the management of coccidioid meningitis. *Semin Respir Infect* 2001;16:263–269.
86. Catanzaro A, Fierer J, Friedman PJ. Fluconazole in the treatment of persistent coccidioidomycosis. *Chest* 1990;97:666–669.
87. Galgiani JN, Catanzaro A, Cloud GA, Johnson RH, Williams PL, Mirels LF, Nassar F, Lutz JE, Stevens DA, Sharkey PK, et al. Comparison of oral fluconazole and itraconazole for progressive, nonmeningeal coccidioidomycosis: a randomized, double-blind trial. Mycoses Study Group. *Ann Intern Med* 2000;133:676–686.
88. Graybill JR, Stevens DA, Galgiani JN, Dismukes WE, Cloud GA. Itraconazole treatment of coccidioidomycosis: Niald Mycoses Study Group. *Am J Med* 1990;89:282–290.
89. Anstead GM, Corcoran G, Lewis J, Berg D, Graybill JR. Refractory coccidioidomycosis treated with posaconazole. *Clin Infect Dis* 2005;40:1770–1776.
90. Cortez KJ, Walsh TJ, Bennett JE. Successful treatment of coccidioid meningitis with voriconazole. *Clin Infect Dis* 2003;36:1619–1622.
91. Prabhu RM, Bonnell M, Currier BL, Orenstein R. Successful treatment of disseminated nonmeningeal coccidioidomycosis with voriconazole. *Clin Infect Dis* 2004;39:e74–e77.
92. Shikanai-Yasuda MA, Benard G, Higaki Y, Del Negro GM, Hoo S, Vaccari EH, Gryschek RC, Segurado AA, Barone AA, Andrade DR. Randomized trial with itraconazole, ketoconazole and sulfadiazine in paracoccidioidomycosis. *Med Mycol* 2002;40:411–417.
93. Queiroz-Telles F, Goldani LZ, Schlamm HT, Goodrich JM, Espinel-Ingroff A, Shikanai-Yasuda MA. An open-label comparative pilot study of oral voriconazole and itraconazole for long-term treatment of paracoccidioidomycosis. *Clin Infect Dis* 2007;45:1462–1469.

94. Byrnes EJ III, Bildfell RJ, Frank SA, Mitchell TG, Marr KA, Heitman J. Molecular evidence that the range of the Vancouver Island outbreak of *Cryptococcus gattii* infection has expanded into the Pacific northwest in the United States. *J Infect Dis* 2009;199:1081–1086.
95. Granger DL, Perfect JR, Durack DT. Virulence of *Cryptococcus neoformans*: regulation of capsule synthesis by carbon dioxide. *J Clin Invest* 1985;76:508–516.
96. Chaskes S, Frases S, Cammer M, Gerfen G, Casadevall A. Growth and pigment production on d-tryptophan medium by *Cryptococcus gattii*, *Cryptococcus neoformans*, and *Candida albicans*. *J Clin Microbiol* 2008;46:255–264.
97. Hoang LM, Maguire JA, Doyle P, Fyfe M, Roscoe DL. *Cryptococcus neoformans* infections at Vancouver Hospital and Health Sciences Centre (1997–2002): epidemiology, microbiology and histopathology. *J Med Microbiol* 2004;53:935–940.
98. Kidd SE, Hagen F, Tschärke RL, Huynh M, Bartlett KH, Fyfe M, Macdougall L, Boekhout T, Kwon-Chung KJ, Meyer W. A rare genotype of *Cryptococcus gattii* caused the cryptococcosis outbreak on Vancouver Island (British Columbia, Canada). *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:17258–17263.
99. Rozenbaum R, Goncalves AJ. Clinical epidemiological study of 171 cases of cryptococcosis. *Clin Infect Dis* 1994;18:369–380.
100. Aberg JA, Mundy LM, Powderly WG. Pulmonary cryptococcosis in patients without HIV infection. *Chest* 1999;115:734–740.
101. Zlupko GM, Fochler FJ, Goldschmidt ZH. Pulmonary cryptococcosis presenting with multiple pulmonary nodules. *Chest* 1980;77:575.
102. Khoury MB, Godwin JD, Ravin CE, Gallis HA, Halvorsen RA, Putman CE. Thoracic cryptococcosis: immunologic competence and radiologic appearance. *AJR Am J Roentgenol* 1984;142:893–896.
103. Penmetza S, Rose TA, Crook ED. Rapid respiratory deterioration and sudden death due to disseminated cryptococcosis in a patient with the acquired immunodeficiency syndrome. *South Med J* 1999;92:927–929.
104. Nadrous HF, Antonios VS, Terrell CL, Ryu JH. Pulmonary cryptococcosis in nonimmunocompromised patients. *Chest* 2003;124:2143–2147.
105. Vilchez RA, Linden P, Lacomis J, Costello P, Fung J, Kusne S. Acute respiratory failure associated with pulmonary cryptococcosis in non-AIDS patients. *Chest* 2001;119:1865–1869.
106. Pappas PG, Perfect JR, Cloud GA, Larsen RA, Pankey GA, Lancaster DJ, Henderson H, Kauffman CA, Haas DW, Saccente M, et al. Cryptococcosis in human immunodeficiency virus-negative patients in the era of effective azole therapy. *Clin Infect Dis* 2001;33:690–699.
107. Dromer F, Mathoulin S, Dupont B, Brugiere O, Letenneur L. Comparison of the efficacy of amphotericin B and fluconazole in the treatment of cryptococcosis in human immunodeficiency virus-negative patients: retrospective analysis of 83 cases. French Cryptococcosis Study Group. *Clin Infect Dis* 1996;22:S154–S160.
108. Gomez-Lopez A, Zaragoza O, Dos Anjos Martins M, Melhem MC, Rodriguez-Tudela JL, Cuenca-Estrella M. *In vitro* susceptibility of *Cryptococcus gattii* clinical isolates. *Clin Microbiol Infect* 2008;14:727–730.
109. Majid AA. Surgical resection of pulmonary cryptococcomas in the presence of cryptococcal meningitis. *J R Coll Surg Edinb* 1989;34:332–333.
110. Smith FS, Gibson P, Nicholls TT, Simpson JA. Pulmonary resection for localized lesions of cryptococcosis (torulosis): a review of eight cases. *Thorax* 1976;31:121–126.
111. Vilchez RA, Irish W, Lacomis J, Costello P, Fung J, Kusne S. The clinical epidemiology of pulmonary cryptococcosis in non-AIDS patients at a tertiary care medical center. *Medicine* 2001;80:308–312.
112. Mody CH, Toews GB, Lipscomb MF. Cyclosporin A inhibits the growth of *Cryptococcus neoformans* in a murine model. *Infect Immun* 1988;56:7–12.
113. Mody CH, Toews GB, Lipscomb MF. Treatment of murine cryptococcosis with cyclosporin-A in normal and athymic mice. *Am Rev Respir Dis* 1989;139:8–13.
114. Blankenship JR, Singh N, Alexander BD, Heitman J. *Cryptococcus neoformans* isolates from transplant recipients are not selected for resistance to calcineurin inhibitors by current immunosuppressive regimens. *J Clin Microbiol* 2005;43:464–467.
115. Hage CA, Wood KL, Winer-Muram HT, Wilson SJ, Sarosi G, Knox KS. Pulmonary cryptococcosis after initiation of anti-tumor necrosis factor- α therapy. *Chest* 2003;124:2395–2397.
116. Shrestha RK, Stoller JK, Honari G, Procop GW, Gordon SM. Pneumonia due to *Cryptococcus neoformans* in a patient receiving infliximab: possible zoonotic transmission from a pet cockatiel. *Respir Care* 2004;49:606–608.
117. Arend SM, Kuijper EJ, Allaart CF, Muller WH, Van Dissel JT. Cavitating pneumonia after treatment with infliximab and prednisone. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004;23:638–641.
118. Nath DS, Kandaswamy R, Gruessner R, Sutherland DE, Dunn DL, Humar A. Fungal infections in transplant recipients receiving alemtuzumab. *Transplant Proc* 2005;37:934–936.
119. Sider L, Westcott MA. Pulmonary manifestations of cryptococcosis in patients with AIDS: CT features. *J Thorac Imaging* 1994;9:78–84.
120. Cameron ML, Bartlett JA, Gallis HA, Waskin HA. Manifestations of pulmonary cryptococcosis in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Rev Infect Dis* 1991;13:64–67.
121. Zinck SE, Leung AN, Frost M, Berry GJ, Muller NL. Pulmonary cryptococcosis: CT and pathologic findings. *J Comput Assist Tomogr* 2002;26:330–334.
122. van der Horst CM, Saag MS, Cloud GA, Hamill RJ, Graybill JR, Sobel JD, Johnson PC, Tuazon CU, Kerkering T, Moskovitz BL, et al. Treatment of cryptococcal meningitis associated with the acquired immunodeficiency syndrome: National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group and AIDS Clinical Trials Group. *N Engl J Med* 1997;337:15–21.
123. Denning DW, Tucker RM, Hanson LH, Hamilton JR, Stevens DA. Itraconazole therapy for cryptococcal meningitis and cryptococcosis. *Arch Intern Med* 1989;149:2301–2308.
124. de Gans J, Portegies P, Tiessens G, Eeftink Schattenkerk JK, van Boxtel CJ, van Ketel RJ, Stam J. Itraconazole compared with amphotericin B plus flucytosine in AIDS patients with cryptococcal meningitis. *AIDS* 1992;6:185–190.
125. Bennett JE, Dismukes WE, Duma RJ, Medoff G, Sande MA, Gallis H, Leonard J, Fields BT, Bradshaw M, Haywood H, et al. A comparison of amphotericin B alone and combined with flucytosine in the treatment of cryptococcal meningitis. *N Engl J Med* 1979;301:126–131.
126. Dismukes WE, Cloud G, Gallis HA, Kerkering TM, Medoff G, Craven PC, Kaplowitz LG, Fisher JF, Gregg CR, Bowles CA, et al. Treatment of cryptococcal meningitis with combination amphotericin B and flucytosine for four as compared with six weeks. *N Engl J Med* 1987;317:334–341.
127. White M, Cirrincione C, Blevins A, Armstrong D. Cryptococcal meningitis: outcome in patients with AIDS and patients with neoplastic disease. *J Infect Dis* 1992;165:960–963.
128. Saag MS, Powderly WG, Cloud GA, Robinson P, Grieco MH, Sharkey PK, Thompson SE, Sugar AM, Tuazon CU, Fisher JF, et al. Comparison of amphotericin B with fluconazole in the treatment of acute AIDS-associated cryptococcal meningitis: the NIAID Mycoses Study Group and the AIDS Clinical Trials Group. *N Engl J Med* 1992;326:83–89.
129. Bicanic T, Wood R, Meintjes G, Rebe K, Brouwer A, Loyse A, Bekker LG, Jaffer S, Harrison T. High-dose amphotericin B with flucytosine for the treatment of cryptococcal meningitis in HIV-infected patients: a randomized trial. *Clin Infect Dis* 2008;47:123–130.
130. Larsen RA, Bauer M, Thomas AM, Graybill JR. Amphotericin B and fluconazole, a potent combination therapy for cryptococcal meningitis. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:985–991.
131. Brouwer AE, Rajanuwong A, Chierakul W, Griffin GE, Larsen RA, White NJ, Harrison TS. Combination antifungal therapies for HIV-associated cryptococcal meningitis: a randomised trial. *Lancet* 2004;363:1764–1767.
132. Coker RJ, Viviani M, Gazzard BG, Du Pont B, Pohle HD, Murphy SM, Atouguia J, Champalimaud JL, Harris JR. Treatment of cryptococcosis with liposomal amphotericin B (ambisome) in 23 patients with AIDS. *AIDS* 1993;7:829–835.
133. Leenders AC, Reiss P, Portegies P, Clezy K, Hop WC, Hoy J, Borleffs JC, Allworth T, Kauffmann RH, Jones P, et al. Liposomal amphotericin B (ambisome) compared with amphotericin B both followed by oral fluconazole in the treatment of AIDS-associated cryptococcal meningitis. *AIDS* 1997;11:1463–1471.
134. Diamond DM, Bauer M, Daniel BE, Leal MA, Johnson D, Williams BK, Thomas AM, Ding JC, Najvar L, Graybill JR, et al. Amphotericin B colloidal dispersion combined with flucytosine with or without fluconazole for treatment of murine cryptococcal meningitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:528–533.
135. Bozzette SA, Larsen RA, Chiu J, Leal MA, Jacobsen J, Rothman P, Robinson P, Gilbert G, McCutchan JA, Tilles J, et al. A placebo-controlled trial of maintenance therapy with fluconazole after treatment of cryptococcal meningitis in the acquired immunodeficiency syndrome: California Collaborative Treatment Group. *N Engl J Med* 1991;324:580–584.

136. Saag MS, Cloud GA, Graybill JR, Sobel JD, Tuazon CU, Johnson PC, Fessel WJ, Moskovitz BL, Wiesinger B, Cosmatos D, *et al.* A comparison of itraconazole versus fluconazole as maintenance therapy for AIDS-associated cryptococcal meningitis: National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. *Clin Infect Dis* 1999;28:291–296.
137. Powderly WG, Saag MS, Cloud GA, Robinson P, Meyer RD, Jacobson JM, Graybill JR, Sugar AM, McAuliffe VJ, Follansbee SE, *et al.* A controlled trial of fluconazole or amphotericin B to prevent relapse of cryptococcal meningitis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome: The Niaid AIDS Clinical Trials Group and Mycoses Study Group. *N Engl J Med* 1992;326:793–798.
138. Alves SH, Lopes JO, Costa JM, Klock C. Development of secondary resistance to fluconazole in *Cryptococcus neoformans* isolated from a patient with AIDS. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 1997;39:359–361.
139. Armengou A, Porcar C, Mascaro J, Garcia-Bragado F. Possible development of resistance to fluconazole during suppressive therapy for AIDS-associated cryptococcal meningitis. *Clin Infect Dis* 1996;23:1337–1338.
140. Birley HD, Johnson EM, McDonald P, Parry C, Carey PB, Warnock DW. Azole drug resistance as a cause of clinical relapse in AIDS patients with cryptococcal meningitis. *Int J STD AIDS* 1995;6:353–355.
141. Friesse G, Discher T, Fussle R, Schmalreck A, Lohmeyer J. Development of azole resistance during fluconazole maintenance therapy for AIDS-associated cryptococcal disease. *AIDS* 2001;15:2344–2345.
142. King MD, Perlino CA, Cinnamon J, Jernigan JA. Paradoxical recurrent meningitis following therapy of cryptococcal meningitis: an immune reconstitution syndrome after initiation of highly active antiretroviral therapy. *Int J STD AIDS* 2002;13:724–726.
143. Jenny-Avital ER, Abadi M. Immune reconstitution cryptococcosis after initiation of successful highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2002;35:e128–e133.
144. Shelburne SA III, Darcourt J, White AC Jr, Greenberg SB, Hamill RJ, Atmar RL, Visnegarwala F. The role of immune reconstitution inflammatory syndrome in AIDS-related *Cryptococcus neoformans* disease in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2005;40:1049–1052.
145. Mussini C, Pezzotti P, Miro JM, Martinez E, de Quiros JC, Cinque P, Borghi V, Bedini A, Domingo P, Cahn P, *et al.* Discontinuation of maintenance therapy for cryptococcal meningitis in patients with AIDS treated with highly active antiretroviral therapy: an international observational study. *Clin Infect Dis* 2004;38:565–571.
146. Vibhagool A, Sungkanuparph S, Moosikapun P, Chetchotisakd P, Tansuphaswaswadikul S, Bowonwatanuwong C, Ingsathit A. Discontinuation of secondary prophylaxis for cryptococcal meningitis in human immunodeficiency virus-infected patients treated with highly active antiretroviral therapy: a prospective, multicenter, randomized study. *Clin Infect Dis* 2003;36:1329–1331.
147. Rambeloarisoa J, Batisse D, Thiebaut JB, Mikol J, Mrejen S, Karmochkine M, Kazatchkine MD, Weiss L, Pickett C. Intramedullary abscess resulting from disseminated cryptococcosis despite immune restoration in a patient with AIDS. *J Infect* 2002;44:185–188.
148. Breton G, Seilhean D, Cherin P, Herson S, Benveniste O. Paradoxical intracranial cryptococcoma in a human immunodeficiency virus-infected man being treated with combination antiretroviral therapy. *Am J Med* 2002;113:155–157.
149. Krishnarao TV, Galgiani JN. Comparison of the in vitro activities of the echinocandin ly303366, the pneumocandin mk-0991, and fluconazole against *Candida* species and *Cryptococcus neoformans*. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:1957–1960.
150. Feldmesser M, Kress Y, Mednick A, Casadevall A. The effect of the echinocandin analogue caspofungin on cell wall glucan synthesis by *Cryptococcus neoformans*. *J Infect Dis* 2000;182:1791–1795.
151. Brummer E, Kamei K, Miyaji M. Anticryptococcal activity of voriconazole against *Cryptococcus neoformans* var. *gatti* vs var. *neoformans*: comparison with fluconazole and effect of human serum. *Mycopathologia* 1998;142:3–7.
152. Sabatelli F, Patel R, Mann PA, Mendrick CA, Norris CC, Hare R, Loeberberg D, Black TA, McNicholas PM. *In vitro* activities of posaconazole, fluconazole, itraconazole, voriconazole, and amphotericin B against a large collection of clinically important molds and yeasts. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:2009–2015.
153. Sabbatani S, Manfredi R, Pavoni M, Consales A, Chiodo F. Voriconazole proves effective in long-term treatment of a cerebral cryptococcoma in a chronic nephropathic hiv-negative patient, after fluconazole failure. *Mycopathologia* 2004;158:165–171.
154. Pappas PG, Bustamante B, Ticona E, Hamill RJ, Johnson PC, Reboli A, Aberg J, Hasbun R, Hsu HH. Recombinant interferon-gamma 1b as adjunctive therapy for AIDS-related acute cryptococcal meningitis. *J Infect Dis* 2004;189:2185–2191.
155. Fessler RD, Sobel J, Guyot L, Crane L, Vazquez J, Szuba MJ, Diaz FG. Management of elevated intracranial pressure in patients with cryptococcal meningitis. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1998;17:137–142.
156. Graybill JR, Sobel J, Saag M, van Der Horst C, Powderly W, Cloud G, Riser L, Hamill R, Dismukes W. Diagnosis and management of increased intracranial pressure in patients with aids and cryptococcal meningitis: the Niaid Mycoses Study Group and AIDS Cooperative Treatment Groups. *Clin Infect Dis* 2000;30:47–54.
157. Johnston SR, Corbett EL, Foster O, Ash S, Cohen J. Raised intracranial pressure and visual complications in AIDS patients with cryptococcal meningitis. *J Infect* 1992;24:185–189.
158. Liliang PC, Liang CL, Chang WN, Chen HJ, Su TM, Lu K, Lu CH. Shunt surgery for hydrocephalus complicating cryptococcal meningitis in human immunodeficiency virus-negative patients. *Clin Infect Dis* 2003;37:673–678.
159. Liliang PC, Liang CL, Chang WN, Lu K, Lu CH. Use of ventriculoperitoneal shunts to treat uncontrollable intracranial hypertension in patients who have cryptococcal meningitis without hydrocephalus. *Clin Infect Dis* 2002;34:E64–E68.
160. Park MK, Hospenthal DR, Bennett JE. Treatment of hydrocephalus secondary to cryptococcal meningitis by use of shunting. *Clin Infect Dis* 1999;28:629–633.
161. Macsween KF, Bicanic T, Brouwer AE, Marsh H, Macallan DC, Harrison TS. Lumbar drainage for control of raised cerebrospinal fluid pressure in cryptococcal meningitis: case report and review. *J Infect* 2005;51:e221–e224.
162. Manosuthi W, Sungkanuparph S, Chottanapund S, Tansuphaswadikul S, Chimsuntorn S, Limpanadusadee P, Pappas PG. Temporary external lumbar drainage for reducing elevated intracranial pressure in HIV-infected patients with cryptococcal meningitis. *Int J STD AIDS* 2008;19:268–271.
163. Newton PN, Thai Le H, Tip NQ, Short JM, Chierakul W, Rajanuwong A, Pitisuttithum P, Chasombat S, Phonrat B, Maek ANW, *et al.* A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of acetazolamide for the treatment of elevated intracranial pressure in cryptococcal meningitis. *Clin Infect Dis* 2002;35:769–772.
164. Seaton RA, Verma N, Naraqi S, Wembri JP, Warrell DA. The effect of corticosteroids on visual loss in *Cryptococcus neoformans* var. *gattii* meningitis. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1997;91:50–52.
165. Singh N, Lortholary O, Alexander BD, Gupta KL, John GT, Pursell K, Munoz P, Klintmalm GB, Stosor V, del Busto R, *et al.* An immune reconstitution syndrome-like illness associated with *Cryptococcus neoformans* infection in organ transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2005;40:1756–1761.
166. Ecevit IZ, Clancy CJ, Schmalfuss IM, Nguyen MH. The poor prognosis of central nervous system cryptococcosis among nonimmunosuppressed patients: a call for better disease recognition and evaluation of adjuncts to antifungal therapy. *Clin Infect Dis* 2006;42:1443–1447.
167. Perfect JR, Cox GM, Lee JY, Kauffman CA, de Repentigny L, Chapman SW, Morrison VA, Pappas P, Hiemenz JW, Stevens DA. The impact of culture isolation of *Aspergillus* species: a hospital-based survey of aspergillosis. *Clin Infect Dis* 2001;33:1824–1833.
168. Patterson TF, Kirkpatrick WR, White M, Hiemenz JW, Wingard JR, Dupont B, Rinaldi MG, Stevens DA, Graybill JR. Invasive aspergillosis: disease spectrum, treatment practices, and outcomes. I3 Aspergillus Study Group. *Medicine* 2000;79:250–260.
169. Soubani AO, Chandrasekar PH. The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis. *Chest* 2002;121:1988–1999.
170. Marr KA, Crippa F, Leisenring W, Hoyle M, Boeckh M, Balajee SA, Nichols WG, Musher B, Corey L. Itraconazole versus fluconazole for prevention of fungal infections in patients receiving allogeneic stem cell transplants. *Blood* 2004;103:1527–1533.
171. Winston DJ, Maziarz RT, Chandrasekar PH, Lazarus HM, Goldman M, Blumer JL, Leitz GJ, Territo MC. Intravenous and oral itraconazole versus intravenous and oral fluconazole for long-term antifungal prophylaxis in allogeneic hematopoietic stem-cell transplant recipients: a multicenter, randomized trial. *Ann Intern Med* 2003;138:705–713.
172. Ullmann AJ, Lipton JH, Vesole DH, Chandrasekar P, Langston A, Tarantolo SR, Greinix H, Morais de Azevedo W, Reddy V, Boparai N, *et al.* Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease. *N Engl J Med* 2007;356:335–347.

173. Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, Perfect J, Ullmann AJ, Walsh TJ, Helfgott D, Holowiecki J, Stockelberg D, Goh YT, *et al*. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N Engl J Med* 2007;356:348–359.
174. van Burik JA, Ratanatharathorn V, Stepan DE, Miller CB, Lipton JH, Vesole DH, Bunin N, Wall DA, Hiemenz JW, Satoi Y, *et al*. Micafungin versus fluconazole for prophylaxis against invasive fungal infections during neutropenia in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis* 2004;39:1407–1416.
175. Centers for disease control and prevention. Guidelines for prevention of nosocomial pneumonia. *MMWR Recomm Rep* 1997;46:1–79.
176. Mennink-Kersten MA, Verweij PE. Non-culture-based diagnostics for opportunistic fungi. *Infect Dis Clin North Am* 2006;20:711–727.
177. Maertens J, Theunissen K, Verhoef G, Verschakelen J, Lagrou K, Verbeke E, Wilmer A, Verhaegen J, Boogaerts M, Van Eldere J. Galactomannan and computed tomography-based preemptive antifungal therapy in neutropenic patients at high risk for invasive fungal infection: a prospective feasibility study. *Clin Infect Dis* 2005;41:1242–1250.
178. Hebart H, Klingspor L, Klingebiel T, Loeffler J, Tollemar J, Ljungman P, Wandt H, Schaefer-Eckart K, Dornbusch HJ, Meisner C, *et al*. A prospective randomized controlled trial comparing PCR-based and empirical treatment with liposomal amphotericin B in patients after allo-sct. *Bone Marrow Transplant* 2009;43:553–561.
179. Cordonnier C, Pautas C, Maury S, Vekhoff A, Farhat H, Suarez F, Dhedin N, Isnard F, Ades L, Kuhnowski F, *et al*. Empirical versus preemptive antifungal therapy for high-risk, febrile, neutropenic patients: a randomized, controlled trial. *Clin Infect Dis* 2009;48:1042–1051.
180. Stevens DA, Kan VL, Judson MA, Morrison VA, Dummer S, Denning DW, Bennett JE, Walsh TJ, Patterson TF, Pankey GA. Practice guidelines for diseases caused by *Aspergillus*: Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2000;30:696–709.
181. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, Bennett JE, Greene RE, Oestmann JW, Kern WV, Marr KA, Ribaud P, Lortholary O, *et al*. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 2002;347:408–415.
182. Steinbach WJ, Stevens DA, Denning DW, Moss RB. Advances against aspergillosis. *Clin Infect Dis* 2003;37:S155–S156.
183. Wong-Beringer A, Jacobs RA, Guglielmo BJ. Lipid formulations of amphotericin B: clinical efficacy and toxicities. *Clin Infect Dis* 1998;27:603–618.
184. Graybill JR, Tollemar J, Torres-Rodriguez JM, Walsh TJ, Roilides E, Farmaki E. Antifungal compounds: controversies, queries and conclusions. *Med Mycol* 2000;38:323–333.
185. Dix SP, Andriole VT. Lipid formulations of amphotericin B. *Curr Clin Top Infect Dis* 2000;20:1–23.
186. Cornely OA, Maertens J, Bresnik M, Ebrahimi R, Ullmann AJ, Bouza E, Heussel CP, Lortholary O, Rieger C, Boehme A, *et al*. Liposomal amphotericin B as initial therapy for invasive mold infection: a randomized trial comparing a high-loading dose regimen with standard dosing (ambiload trial). *Clin Infect Dis* 2007;44:1289–1297.
187. Iwen PC, Rupp ME, Langnas AN, Reed EC, Hinrichs SH. Invasive pulmonary aspergillosis due to *aspergillus terreus*: 12-year experience and review of the literature. *Clin Infect Dis* 1998;26:1092–1097.
188. Cuenca-Estrella M, Rodriguez-Tudela JL, Mellado E, Martinez-Suarez JV, Monzon A. Comparison of the *in-vitro* activity of voriconazole (uk-109,496), itraconazole and amphotericin B against clinical isolates of *Aspergillus fumigatus*. *J Antimicrob Chemother* 1998;42:531–533.
189. Clancy CJ, Nguyen MH. *In vitro* efficacy and fungicidal activity of voriconazole against *Aspergillus* and *Fusarium* species. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998;17:573–575.
190. Espinel-Ingroff A. *In vitro* activity of the new triazole voriconazole (uk-109, 496) against opportunistic filamentous and dimorphic fungi and common and emerging yeast pathogens. *J Clin Microbiol* 1998;36:198–202.
191. Espinel-Ingroff A, Boyle K, Sheehan DJ. *In vitro* antifungal activities of voriconazole and reference agents as determined by NCCLS methods: review of the literature. *Mycopathologia* 2001;150:101–115.
192. Verweij PE, Mensink M, Rijs AJ, Donnelly JP, Meis JF, Denning DW. *In-vitro* activities of amphotericin B, itraconazole and voriconazole against 150 clinical and environmental *Aspergillus fumigatus* isolates. *J Antimicrob Chemother* 1998;42:389–392.
193. Sutton DA, Sanche SE, Revankar SG, Fothergill AW, Rinaldi MG. *In vitro* amphotericin B resistance in clinical isolates of *Aspergillus terreus*, with a head-to-head comparison to voriconazole. *J Clin Microbiol* 1999;37:2343–2345.
194. Cacciapuoti A, Loebenberg D, Corcoran E, Menzel F Jr, Moss EL Jr, Norris C, Michalski M, Raynor K, Halpern J, Mendrick C, *et al*. *In vitro* and *in vivo* activities of sch 56592 (posaconazole), a new triazole antifungal agent, against *Aspergillus* and *Candida*. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:2017–2022.
195. Petratiene R, Petratis V, Groll AH, Sein T, Piscitelli S, Candelario M, Field-Ridley A, Avila N, Bacher J, Walsh TJ. Antifungal activity and pharmacokinetics of posaconazole (sch 56592) in treatment and prevention of experimental invasive pulmonary aspergillosis: correlation with galactomannan antigenemia. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:857–869.
196. Kirkpatrick WR, McAtee RK, Fothergill AW, Loebenberg D, Rinaldi MG, Patterson TF. Efficacy of sch56592 in a rabbit model of invasive aspergillosis. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:780–782.
197. Oakley KL, Morrissey G, Denning DW. Efficacy of sch-56592 in a temporarily neutropenic murine model of invasive aspergillosis with an itraconazole-susceptible and an itraconazole-resistant isolate of *Aspergillus fumigatus*. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:1504–1507.
198. Imai JK, Singh G, Clemons KV, Stevens DA. Efficacy of posaconazole in a murine model of central nervous system aspergillosis. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:4063–4066.
199. Maertens J, Raad I, Petrikos G, Boogaerts M, Selleslag D, Petersen FB, Sable CA, Kartsonis NA, Ngai A, Taylor A, *et al*. Efficacy and safety of caspofungin for treatment of invasive aspergillosis in patients refractory to or intolerant of conventional antifungal therapy. *Clin Infect Dis* 2004;39:1563–1571.
200. Maertens J, Glasmacher A, Herbrecht R, Thiebaut A, Cordonnier C, Segal BH, Killar J, Taylor A, Kartsonis N, Patterson TF, *et al*. Multicenter, noncomparative study of caspofungin in combination with other antifungals as salvage therapy in adults with invasive aspergillosis. *Cancer* 2006;107:2888–2897.
201. Lewis RE, Kontoyannis DP. Rationale for combination antifungal therapy. *Pharmacotherapy* 2001;21:149S–164S.
202. Kontoyannis DP, Hachem R, Lewis RE, Rivero GA, Torres HA, Thornby J, Champlin R, Kantarjian H, Bodey GP, Raad II. Efficacy and toxicity of caspofungin in combination with liposomal amphotericin B as primary or salvage treatment of invasive aspergillosis in patients with hematologic malignancies. *Cancer* 2003;98:292–299.
203. Sugar AM. Use of amphotericin B with azole antifungal drugs: what are we doing? *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:1907–1912.
204. Popp AI, White MH, Quadri T, Walshe L, Armstrong D. Amphotericin B with and without itraconazole for invasive aspergillosis: a three-year retrospective study. *Int J Infect Dis* 1999;3:157–160.
205. Marr KA, Boeckh M, Carter RA, Kim HW, Corey L. Combination antifungal therapy for invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 2004;39:797–802.
206. Stevens DA, Kullberg BJ, Brummer E, Casadevall A, Netea MG, Sugar AM. Combined treatment: antifungal drugs with antibodies, cytokines or drugs. *Med Mycol* 2000;38:305–315.
207. Nucci M, Pulcheri W, Bacha PC, Spector N, Caiuby MJ, Costa RO, de Oliveira HP. Amphotericin B followed by itraconazole in the treatment of disseminated fungal infections in neutropenic patients. *Mycoses* 1994;37:433–437.
208. Roilides E, Pizzo PA. Modulation of host defenses by cytokines: evolving adjuncts in prevention and treatment of serious infections in immunocompromised hosts. *Clin Infect Dis* 1992;15:508–524.
209. Latge JP. *Aspergillus fumigatus* and aspergillosis. *Clin Microbiol Rev* 1999;12:310–350.
210. Rowe JM, Andersen JW, Mazza JJ, Bennett JM, Paietta E, Hayes FA, Oette D, Cassileth PA, Stadtmauer EA, Wiernik PH. A randomized placebo-controlled phase III study of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in adult patients (> 55 to 70 years of age) with acute myelogenous leukemia: a study of the eastern cooperative oncology group (e1490). *Blood* 1995;86:457–462.
211. Albelda SM, Talbot GH, Gerson SL, Miller WT, Cassileth PA. Pulmonary cavitation and massive hemoptysis in invasive pulmonary aspergillosis: influence of bone marrow recovery in patients with acute leukemia. *Am Rev Respir Dis* 1985;131:115–120.
212. Groll A, Renz S, Gerein V, Schwabe D, Katschan G, Schneider M, Hubner K, Kornhuber B. Fatal haemoptysis associated with invasive pulmonary aspergillosis treated with high-dose amphotericin B and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF). *Mycoses* 1992;35:67–75.
213. The international chronic granulomatous disease cooperative study group. A controlled trial of interferon gamma to prevent infection in chronic granulomatous disease. *N Engl J Med* 1991;324:509–516.
214. Denning DW, Munoz P. Advances in invasive fungal infection and antifungal therapy: introduction. *Clin Microbiol Infect* 2001;7:vi.

215. Binder RE, Faling LJ, Pugatch RD, Mahasaen C, Snider GL. Chronic necrotizing pulmonary aspergillosis: a discrete clinical entity. *Medicine* 1982;61:109-124.
216. Saraceno JL, Phelps DT, Ferro TJ, Futerfas R, Schwartz DB. Chronic necrotizing pulmonary aspergillosis: approach to management. *Chest* 1997;112:541-548.
217. Caras WE, Pluss JL. Chronic necrotizing pulmonary aspergillosis: pathologic outcome after itraconazole therapy. *Mayo Clin Proc* 1996;71:25-30.
218. Caras WE. Chronic necrotizing pulmonary aspergillosis: approach to management. *Chest* 1998;113:852-853.
219. Dupont B. Itraconazole therapy in aspergillosis: study in 49 patients. *J Am Acad Dermatol* 1990;23:607-614.
220. Seaton A, Seaton RA, Wightman AJ. Management of allergic bronchopulmonary aspergillosis without maintenance oral corticosteroids: a fifteen-year follow-up. *QJM* 1994;87:529-537.
221. Greenberger PA. Diagnosis and management of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Allergy Proc* 1994;15:335-339.
222. Behera D, Guleria R, Jindal SK, Chakrabarti A, Panigrahi D. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: a retrospective study of 35 cases. *Indian J Chest Dis Allied Sci* 1994;36:173-179.
223. Imbeault B, Cormier Y. Usefulness of inhaled high-dose corticosteroids in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Chest* 1993;103:1614-1617.
224. Patterson R, Greenberger P. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Aerugi* 1987;36:967-969.
225. Laufer P. Assessment of corticosteroid therapy for allergic bronchopulmonary aspergillosis in a patient with cystic fibrosis. *J Asthma* 1985;22:253-255.
226. Judson MA, Stevens DA. Current pharmacotherapy of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Expert Opin Pharmacother* 2001;2:1065-1071.
227. Stevens DA, Moss RB, Kurup VP, Knutsen AP, Greenberger P, Judson MA, Denning DW, Cramer R, Brody AS, Light M, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis—state of the art: Cystic Fibrosis Foundation consensus conference. *Clin Infect Dis* 2003;37:S225-S264.
228. Stevens DA, Schwartz HJ, Lee JY, Moskovitz BL, Jerome DC, Catanzaro A, Bamberger DM, Weinmann AJ, Tuazon CU, Judson MA, et al. A randomized trial of itraconazole in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *N Engl J Med* 2000;342:756-762.
229. van der Ent CK, Hoekstra H, Rijkers GT. Successful treatment of allergic bronchopulmonary aspergillosis with recombinant anti-ige antibody. *Thorax* 2007;62:276-277.
230. Zmeili OS, Soubani AO. Pulmonary aspergillosis: a clinical update. *QJM* 2007;100:317-334.
231. Addrizzo-Harris DJ, Harkin TJ, McGuinness G, Naidich DP, Rom WN. Pulmonary aspergilloma and AIDS: a comparison of HIV-infected and HIV-negative individuals. *Chest* 1997;111:612-618.
232. Mori T, Ebe T, Isonuma H, Matsumura M, Takahashi M, Kohara T, Miyazaki T, Igari J, Oguri T. Aspergilloma: comparison of treatment methods and prognoses. *J Infect Chemother* 2000;6:233-239.
233. Judson MA, Stevens DA. The treatment of pulmonary aspergilloma. *Curr Opin Investig Drugs* 2001;2:1375-1377.
234. Kawamura S, Maesaki S, Tomono K, Tashiro T, Kohno S. Clinical evaluation of 61 patients with pulmonary aspergilloma. *Intern Med* 2000;39:209-212.
235. Otani Y, Yoshida I, Ohki S, Kano M, Kawashima O, Suzuki M, Sato Y, Takahashi T, Ohtaki A, Ishikawa S, et al. Arterial embolization as preoperative treatment for pulmonary aspergillosis with hemoptysis. *Surg Today* 1997;27:812-815.
236. Cremaschi P, Nascimbene C, Vitulo P, Catanese C, Rota L, Barazzoni GC, Cornalba GP. Therapeutic embolization of bronchial artery: a successful treatment in 209 cases of relapse hemoptysis. *Angiology* 1993;44:295-299.
237. Kato A, Kudo S, Matsumoto K, Fukahori T, Shimizu T, Uchino A, Hayashi S. Bronchial artery embolization for hemoptysis due to benign diseases: immediate and long-term results. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2000;23:351-357.
238. Regnard JF, Icard P, Nicolosi M, Spaggiari L, Magdeleinat P, Jauffret B, Levasseur P. Aspergilloma: a series of 89 surgical cases. *Ann Thorac Surg* 2000;69:898-903.
239. Al-Kattan K, Ashour M, Hajjar W, Salah El Din M, Fouda M, Al Bakry A. Surgery for pulmonary aspergilloma in post-tuberculous vs. immunocompromised patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001;20:728-733.
240. Babatasi G, Massetti M, Chapelier A, Fadel E, Macchiarini P, Khayat A, Darteville P. Surgical treatment of pulmonary aspergilloma: current outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000;119:906-912.
241. Kaestel M, Meyer W, Mittelmeier HO, Gebhardt C. Pulmonary aspergilloma: clinical findings and surgical treatment. *Thorac Cardiovasc Surg* 1999;47:340-345.
242. Itoh T, Yamada H, Yamaguchi A, Kawamata N, Kakei M, Nozoe S, Tanaka H. Percutaneous intracavitary antifungals for a patient with pulmonary aspergilloma; with a special reference to *in vivo* efficacies and *in vitro* susceptibility results. *Intern Med* 1995;34:85-88.
243. Munk PL, Vellet AD, Rankin RN, Muller NL, Ahmad D. Intracavitary aspergilloma: transthoracic percutaneous injection of amphotericin gelatin solution. *Radiology* 1993;188:821-823.
244. Klein JS, Fang K, Chang MC. Percutaneous transcatheter treatment of an intracavitary aspergilloma. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1993;16:321-324.
245. Greenberger PA. Mold-induced hypersensitivity pneumonitis. *Allergy Asthma Proc* 2004;25:219-223.
246. Pappas PG, Rex JH, Lee J, Hamill RJ, Larsen RA, Powderly W, Kauffman CA, Hyslop N, Mangino JE, Chapman S, et al. A prospective observational study of candidemia: epidemiology, therapy, and influences on mortality in hospitalized adult and pediatric patients. *Clin Infect Dis* 2003;37:634-643.
247. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in us hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis* 2004;39:309-317.
248. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin DK Jr, Calandra TF, Edwards JE Jr, Filler SG, Fisher JF, Kullberg BJ, Ostrosky-Zeichner L, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009;48:503-535.
249. Ostrosky-Zeichner L, Pappas PG. Invasive candidiasis in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2006;34:857-863.
250. Chow JK, Golan Y, Ruthazer R, Karchmer AW, Carmeli Y, Lichtenberg D, Chawla V, Young J, Hadley S. Factors associated with candidemia caused by non-*albicans* *Candida* species versus *Candida albicans* in the intensive care unit. *Clin Infect Dis* 2008;46:1206-1213.
251. Rex JH, Bennett JE, Sugar AM, Pappas PG, van der Horst CM, Edwards JE, Washburn RG, Scheld WM, Karchmer AW, Dine AP, et al. A randomized trial comparing fluconazole with amphotericin B for the treatment of candidemia in patients without neutropenia: Candidemia Study Group and the National Institute. *N Engl J Med* 1994;331:1325-1330.
252. Nguyen MH, Peacock JE Jr, Tanner DC, Morris AJ, Nguyen ML, Snyderman DR, Wagener MM, Yu VL. Therapeutic approaches in patients with candidemia: evaluation in a multicenter, prospective, observational study. *Arch Intern Med* 1995;155:2429-2435.
253. Anaissie EJ, Vartivarian SE, Abi-Said D, Uzun O, Pinczowski H, Kontoyiannis DP, Khoury P, Papadakis K, Gardner A, Raad II, et al. Fluconazole versus amphotericin B in the treatment of hematogenous candidiasis: a matched cohort study. *Am J Med* 1996;101:170-176.
254. Kuse ER, Chetochisakd P, da Cunha CA, Ruhnke M, Barrios C, Raghunadharao D, Sekhon JS, Freire A, Ramasubramanian V, Demeyer I, et al. Micafungin versus liposomal amphotericin B for candidaemia and invasive candidosis: a phase III randomised double-blind trial. *Lancet* 2007;369:1519-1527.
255. Pappas PG, Rotstein CM, Betts RF, Nucci M, Talwar D, De Waele JJ, Vazquez JA, Dupont BF, Horn DL, Ostrosky-Zeichner L, et al. Micafungin versus caspofungin for treatment of candidemia and other forms of invasive candidiasis. *Clin Infect Dis* 2007;45:883-893.
256. Betts R, Glasmacher A, Maertens J, Maschmeyer G, Vazquez JA, Teppler H, Taylor A, Lupinacci R, Sable C, Kartsonis N. Efficacy of caspofungin against invasive candida or invasive *Aspergillus* infections in neutropenic patients. *Cancer* 2006;106:466-473.
257. Luzzati R, Amalfitano G, Lazzarini L, Soldani F, Bellino S, Solbiati M, Danzi MC, Vento S, Todeschini G, Vivenza C, et al. Nosocomial candidemia in non-neutropenic patients at an Italian tertiary care hospital. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000;19:602-607.
258. Rex JH, Bennett JE, Sugar AM, Pappas PG, Serody J, Edwards JE, Washburn RG. Intravascular catheter exchange and duration of candidemia: Niaid Mycoses Study Group and the Candidemia Study Group. *Clin Infect Dis* 1995;21:994-996.
259. Nucci M, Anaissie E. Should vascular catheters be removed from all patients with candidemia? An evidence-based review. *Clin Infect Dis* 2002;34:591-599.
260. Walsh TJ, Rex JH. All catheter-related candidemia is not the same: assessment of the balance between the risks and benefits of removal of vascular catheters. *Clin Infect Dis* 2002;34:600-602.
261. Pappas PG, Rex JH, Sobel JD, Filler SG, Dismukes WE, Walsh TJ, Edwards JE. Guidelines for treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis* 2004;38:161-189.
262. Buchner T, Fegeler W, Bernhardt H, Brockmeyer N, Duswald KH, Herrmann M, Heuser D, Jehn U, Just-Nubling G, Karthaus M, et al.

- Treatment of severe *Candida* infections in high-risk patients in Germany: consensus formed by a panel of interdisciplinary investigators. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002;21:337-352.
263. Krishna R, Amuh D, Lowder CY, Gordon SM, Adal KA, Hall G. Should all patients with candidaemia have an ophthalmic examination to rule out ocular candidiasis? *Eye (Lond)* 2000;14:30-34.
 264. Ostrosky-Zeichner L, Sable C, Sobel J, Alexander BD, Donowitz G, Kan V, Kauffman CA, Kett D, Larsen RA, Morrison V, et al. Multicenter retrospective development and validation of a clinical prediction rule for nosocomial invasive candidiasis in the intensive care setting. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007;26:271-276.
 265. Schuster MG, Edwards JE Jr, Sobel JD, Darouiche RO, Karchmer AW, Hadley S, Slotman G, Panzer H, Biswas P, Rex JH. Empirical fluconazole versus placebo for intensive care unit patients: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2008;149:83-90.
 266. Masur H, Rosen PP, Armstrong D. Pulmonary disease caused by *Candida* species. *Am J Med* 1977;63:914-925.
 267. Kontoyiannis DP, Reddy BT, Torres HA, Luna M, Lewis RE, Tarrand J, Bodey GP, Raad II. Pulmonary candidiasis in patients with cancer: an autopsy study. *Clin Infect Dis* 2002;34:400-403.
 268. Haron E, Vartivarian S, Anaissie E, Dekmezian R, Bodey GP. Primary *Candida* pneumonia: experience at a large cancer center and review of the literature. *Medicine* 1993;72:137-142.
 269. Cairns MR, Durack DT. Fungal pneumonia in the immunocompromised host. *Semin Respir Infect* 1986;1:166-185.
 270. Zeluff BJ. Fungal pneumonia in transplant recipients. *Semin Respir Infect* 1990;5:80-89.
 271. Edman JC, Kovacs JA, Masur H, Santi DV, Elwood HJ, Sogin ML. Ribosomal RNA sequence shows *Pneumocystis carinii* to be a member of the fungi. *Nature* 1988;334:519-522.
 272. Bartlett MS, Queener SF, Shaw MM, Richardson JD, Smith JW. *Pneumocystis carinii* is resistant to imidazole antifungal agents. *Antimicrob Agents Chemother* 1994;38:1859-1861.
 273. Thomas CF Jr, Limper AH. Current insights into the biology and pathogenesis of *Pneumocystis* pneumonia. *Nat Rev Microbiol* 2007;5:298-308.
 274. Thomas CF Jr, Limper AH. *Pneumocystis* pneumonia. *N Engl J Med* 2004;350:2487-2498.
 275. National Institutes of Health-University of California expert panel for corticosteroids as adjunctive therapy for pneumocystis pneumonia. Consensus statement on the use of corticosteroids as adjunctive therapy for pneumocystis pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1990;323:1500-1504.
 276. Bozzette SA, Sattler FR, Chiu J, Wu AW, Gluckstein D, Kemper C, Bartok A, Niosi J, Abramson I, Coffman J, et al. A controlled trial of early adjunctive treatment with corticosteroids for *Pneumocystis carinii* pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome: California Collaborative Treatment Group. *N Engl J Med* 1990;323:1451-1457.
 277. Pareja JG, Garland R, Koziel H. Use of adjunctive corticosteroids in severe adult non-HIV *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Chest* 1998;113:1215-1224.
 278. Masur H, Kovacs JA. Treatment and prophylaxis of *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Infect Dis Clin North Am* 1988;2:419-428.
 279. Ledergerber B, Mocroft A, Reiss P, Furrer H, Kirk O, Bickel M, Uberti-Foppa C, Pradier C, D'Arminio Monforte A, Schneider MM, et al. Discontinuation of secondary prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with HIV infection who have a response to antiretroviral therapy: eight European study groups. *N Engl J Med* 2001;344:168-174.
 280. Zellweger C, Opravil M, Bernasconi E, Cavassini M, Bucher HC, Schiffer V, Wagens T, Flepp M, Rickenbach M, Furrer H. Long-term safety of discontinuation of secondary prophylaxis against *Pneumocystis* pneumonia: prospective multicentre study. *AIDS* 2004;18:2047-2053.
 281. Yale SH, Limper AH. *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients without acquired immunodeficiency syndrome: associated illness and prior corticosteroid therapy. *Mayo Clin Proc* 1996;71:5-13.
 282. Sepkowitz KA. Opportunistic infections in patients with and patients without acquired immunodeficiency syndrome. *Clin Infect Dis* 2002;34:1098-1107.
 283. Sepkowitz KA, Brown AE, Telzak EE, Gottlieb S, Armstrong D. *Pneumocystis carinii* pneumonia among patients without AIDS at a cancer hospital. *JAMA* 1992;267:832-837.
 284. Godeau B, Coutant-Perronne V, Le Thi Huong D, Guillemin L, Magadur G, De Bandt M, Dellion S, Rossert J, Rostoker G, Piette JC, et al. *Pneumocystis carinii* pneumonia in the course of connective tissue disease: report of 34 cases. *J Rheumatol* 1994;21:246-251.
 285. Velayos FS, Sandborn WJ. *Pneumocystis carinii* pneumonia during maintenance anti-tumor necrosis factor-alpha therapy with infliximab for Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10:657-660.
 286. Hughes WT, Rivera GK, Schell MJ, Thornton D, Lott L. Successful intermittent chemoprophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia. *N Engl J Med* 1987;316:1627-1632.
 287. Souza JP, Boeckh M, Gooley TA, Flowers ME, Crawford SW. High rates of *Pneumocystis carinii* pneumonia in allogeneic blood and marrow transplant recipients receiving dapsone prophylaxis. *Clin Infect Dis* 1999;29:1467-1471.
 288. Vasconcelles MJ, Bernardo MV, King C, Weller EA, Antin JH. Aerosolized pentamidine as *Pneumocystis* prophylaxis after bone marrow transplantation is inferior to other regimens and is associated with decreased survival and an increased risk of other infections. *Biol Blood Marrow Transplant* 2000;6:35-43.
 289. Bozzette SA, Finkelstein DM, Spector SA, Frame P, Powderly WG, He W, Phillips L, Craven D, van der Horst C, Feinberg J. A randomized trial of three antipneumocystis agents in patients with advanced human immunodeficiency virus infection: NIAID AIDS Clinical Trials Group. *N Engl J Med* 1995;332:693-699.
 290. Langford CA, Talar-Williams C, Barron KS, Sneller MC. Use of a cyclophosphamide-induction methotrexate-maintenance regimen for the treatment of Wegener's granulomatosis: extended follow-up and rate of relapse. *Am J Med* 2003;114:463-469.
 291. Rains BM III, Mineck CW. Treatment of allergic fungal sinusitis with high-dose itraconazole. *Am J Rhinol* 2003;17:1-8.
 292. Perfect JR. Treatment of non-*Aspergillus* moulds in immunocompromised patients, with amphotericin B lipid complex. *Clin Infect Dis* 2005;40:S401-S408.
 293. Herbrecht R, Letscher-Bru V, Bowden RA, Kusne S, Anaissie EJ, Graybill JR, Noskin GA, Oppenheim BA, Andres E, Pietrelli LA. Treatment of 21 cases of invasive mucormycosis with amphotericin B colloidal dispersion. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001;20:460-466.
 294. Larkin J, Montero JA. Efficacy and safety of amphotericin B lipid complex for zygomycosis. *Infect Med* 2003;20:210-216.
 295. Chamilos G, Lewis RE, Kontoyiannis DP. Delaying amphotericin B-based frontline therapy significantly increases mortality among patients with hematologic malignancy who have zygomycosis. *Clin Infect Dis* 2008;47:503-509.
 296. Herbrecht R. Posaconazole: a potent, extended-spectrum triazole antifungal for the treatment of serious fungal infections. *Int J Clin Pract* 2004;58:612-624.
 297. van Burik JA, Hare RS, Solomon HF, Corrado ML, Kontoyiannis DP. Posaconazole is effective as salvage therapy in zygomycosis: a retrospective summary of 91 cases. *Clin Infect Dis* 2006;42:e61-e65.
 298. Walsh TJ, Lutsar I, Driscoll T, Dupont B, Roden M, Ghahramani P, Hodges M, Groll AH, Perfect JR. Voriconazole in the treatment of aspergillosis, scedosporiosis and other invasive fungal infections in children. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:240-248.
 299. Raad II, Hachem RY, Herbrecht R, Graybill JR, Hare R, Corcoran G, Kontoyiannis DP. Posaconazole as salvage treatment for invasive fusariosis in patients with underlying hematologic malignancy and other conditions. *Clin Infect Dis* 2006;42:1398-1403.
 300. Husain S, Munoz P, Forrest G, Alexander BD, Somani J, Brennan K, Wagener MM, Singh N. Infections due to *Scedosporium apiospermum* and *Scedosporium prolificans* in transplant recipients: clinical characteristics and impact of antifungal agent therapy on outcome. *Clin Infect Dis* 2005;40:89-99.
 301. Brandt ME, Warnock DW. Epidemiology, clinical manifestations, and therapy of infections caused by dematiaceous fungi. *J Chemother* 2003;15:36-47.
 302. Sharkey PK, Graybill JR, Rinaldi MG, Stevens DA, Tucker RM, Peterie JD, Hoepfich PD, Greer DL, Frenkel L, Counts GW, et al. Itraconazole treatment of phaeohyphomycosis. *J Am Acad Dermatol* 1990;23:577-586.
 303. Palaoglu S, Sav A, Basak T, Yalcinlar Y, Scheithauer BW. Cerebral phaeohyphomycosis. *Neurosurgery* 1993;33:894-897.
 304. Girmenia C, Pagano L, Martino B, D'Antonio D, Fanci R, Specchia G, Melillo L, Buelli M, Pizzarelli G, Venditti M, et al. Invasive infections caused by *Trichosporon* species and *Geotrichum capitatum* in patients with hematological malignancies: a retrospective multicenter study from Italy and review of the literature. *J Clin Microbiol* 2005;43:1818-1828.
 305. Pappas PG. Immunotherapy for invasive fungal infections: from bench to bedside. *Drug Resist Updat* 2004;7:3-10.