

Artículo original

CURSO CLÍNICO DE PACIENTES CON SEPSIS EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS

Liliana Correa Pérez¹, María Eugenia Niño², Diego Mauricio Garzon³

1. MD, Intensivista. Clínica Reina Sofía

2. MD. MSc Epidemiología. Fundación Universitaria Sanitas

3. MD, Intensivista. Jefe de la Unidad de Cuidados Intensivos. Clínica Reina Sofía

RESUMEN

Antecedentes: La sepsis constituye una importante causa de mortalidad en cuidado intensivo generando elevado consumo de recursos. Los estudios nacionales son limitados. **Objetivo:** Se pretende describir el curso clínico de pacientes Sépticos, durante 6 meses en una unidad de cuidado intensivo polivalente. **Metodología:** Estudio descriptivo observacional. Se midieron variables clínicas, epidemiológicas, estancia, soportes, estado vital, severidad. Con el consenso SEPSIS-3 del 2016 se realizó análisis de subgrupo de 58 pacientes siendo el primer estudio local en pacientes sépticos con base al nuevo consenso internacional. **Resultados:** Se incluyeron 129 pacientes: 101 (78%) cursaron con choque séptico. La sobrevida fue de 79,8% (n103) con mortalidad de 20,1% (n26). 28% requirieron inotropía, 12% terapia renal. Origen del cuadro séptico: pulmonar (36%), abdominal (34%) y urinario (13,1%); 36.7% cursaron con disfunción multiorgánica. En 82% hubo toma de cultivo, 57% fueron positivos, 49.6% Infección adquirida en la comunidad y 50.3% asociada al cuidado hospitalario; sin diferencias en la supervivencia ($p=0.087$). Tener Glasgow >13 , menor sedación, APACHE <15 , no requerir vasopresores ni ventilación mecánica, no presentar disfunción multiorgánica y menor lactato se asociaron a mayor sobrevida. **Conclusiones:** Comparado con otros estudios se evidenció menor mortalidad. El ingreso temprano a cuidado intensivo, intensivista 24 horas, reanimación temprana desde urgencias, equipos de respuesta rápida y determinantes epidemiológicos, constituyen factores modificables de resultado de enfermedad. Se requiere diseño y desarrollo de estudios locales con la definición del tercer consenso y con la aplicación prospectiva del qSOFA, facilitando el reconocimiento temprano en sepsis.

Palabras clave: Sepsis, Choque Séptico, Antibacterianos, Pronóstico.

Recibido: 25 de julio de 2016

Aceptado: 25 de febrero de 2017

Correspondencia: lilianaapaolacorrea@gmail.com`

CLINICAL COURSE OF SEPTIC PATIENTS IN THE INTENSIVE CARE UNIT

ABSTRACT

Background: Sepsis is an important cause of ICU mortality and represents a considerable use of resources. National studies are limited. **Objective:** To describe the clinical course of patients with sepsis in a private polyvalent ICU during a 6-month period. **Methodology:** Observational, descriptive study. Clinical, demographic, and epidemiologic variables were measured, in addition to length of hospital stay, advanced support, health status, and severity scores, inter alia. A sub-group analysis of 58 patients was done using the 2016 SEPSIS-3 consensus. This was the first local trial characterizing septic patients based on the new international definition. **Results:** 129 septic patients were included, of which 101 (78%) developed septic shock. The survival rate was 79.8% (n103) with a mortality rate of 20.16% (n26). 28% required inotropy, while 12% required renal therapy. The primary causes were: pulmonary (36%), abdominal (34%), and urinary (13.1%); 36.7% developed multiple organ failure. In 82% cultures were taken and 57% were positive, with 49.61% of community acquired infections and 50.3% hospital care-associated infections, with no differences in survival ($p=0.087$). A Glasgow score of >13 , less sedation, APACHE <15 , no vasopressors needed, or mechanical ventilation, absence of multiple organ failure and lower lactate levels were associated with better survival. **Conclusions:** In contrast with other studies, the mortality rates were lower. Considering early ICU admission, 24-hour intensivist care, early resuscitation in the ER, rapid response teams and major epidemiological and social factors, all contribute to modify the disease outcomes. Trials designed and developed at the local level are required based on the definition of the third consensus and the prospective administration of SOFAq for early scoring, hence facilitating the early recognition of septic patients. **Keywords:** Sepsis, Septic Shock, Anti-Bacterial Agents, Prognosis.

INTRODUCCION

La sepsis es una entidad de alta frecuencia en el mundo y en nuestro medio es uno de los diagnósticos más importantes de ingreso o complicación en las unidades de cuidado intensivo. A pesar de todas las estrategias de diagnóstico temprano y manejo, continúa siendo la principal causa de mortalidad en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). (1,2). Se considera que la sepsis genera mayor mortalidad en pacientes ancianos, inmunocomprometidos y pacientes críticos. Ha aumentado su incidencia y la literatura reporta cambio en las etiologías y la demografía de la enfermedad a pesar de las nuevas campañas, consensos para optimizar las definiciones, guías y protocolos mundiales e incluso a pesar de la evidente intención internacional de disminuir la mortalidad. (3-6)

En las últimas décadas han aparecido múltiples campañas, guías de manejo, además de nuevas tecnologías para el diagnóstico y el manejo de los pacientes con sepsis y choque séptico. (4-8) En cuanto a definiciones de la enfermedad en los últimos 15 años se manejó la segunda conferencia del consenso que reemplazó la primera de 1992 (9-11); siendo actualmente el tercer consenso internacional de definiciones en Sepsis (SEPSIS-3) publicada en el 2016 la más reciente actualización de cuanto a los términos que deben utilizarse. (3) Las estadísticas internacionales informan que a nivel mundial se producen 18 millones de casos de sepsis cada año y diariamente fallecen por sepsis 1.400 personas en todo el mundo teniendo en cuenta el importante subregistro deben considerarse cifras mucho más elevadas. (12-15), En Colombia, se han iniciado estudios de predicción de mortalidad y sus causas, siendo el estudio más grande

en UCI, multicéntrico en 10 hospitales que evidenció la neumonía como la causa más frecuente de sepsis en cuidado intensivo. (16-18)

Considerando que la mortalidad de la sepsis y choque séptico se encuentra entre el 28% y el 50% y se requieren más estudios locales se hace pertinente y necesario describir el comportamiento de nuestra población para conocer el curso, la evolución clínica, los tratamientos y los desenlaces en nuestro medio. El objetivo de este estudio fue describir y determinar las características epidemiológicas, demográficas y el curso clínico de los pacientes con diagnóstico de sepsis y choque séptico en la unidad de cuidados intensivos de la Clínica Reina Sofía durante un periodo de seis meses.

METODOLOGÍA

Se trató de un estudio observacional descriptivo de cohorte prospectiva para evaluar las características demográficas, epidemiológicas y el curso clínico de los pacientes adultos ingresados con diagnóstico de sepsis o choque séptico a nuestra unidad de cuidados intensivos durante los seis meses del estudio (1 de junio de 2015 a de 31 de noviembre de 2015).

Se determinó el porcentaje de variables cualitativas, en las variables cuantitativas se definieron medias y desviaciones estándar o medianas y rangos intercuartílicos. Se realizó el análisis bivariado de las características clínicas de los pacientes incluidos en el estudio considerando la variable mortalidad al egreso como variable desenlace, se utilizaron pruebas no paramétricas como la prueba de rangos de wilcoxon y pruebas paramétricas como el test de la t. Las variables categóricas fueron analizadas mediante pruebas de chi cuadrado y se consideraron significativos los valores de $p < 0.05$.

El análisis multivariado se realizó mediante el modelo de regresión de Cox, considerando el tiempo de estancia en la UCI como la variable de desenlace y las variables clínicas identificadas en el bivariado con valores de p significativos como variables independientes. Para confirmar el ajuste del modelo se evaluó la proporcionalidad de las variables mediante gráficas y se estableció la calibración y discriminación mediante el índice C de Harrell y la D

de Sommer's. Se consideraron significativos los valores de $p < 0.05$. Finalmente, con el consenso SEPSIS-3 del 2016 se realizó análisis de subgrupo.

Consideraciones éticas

Se siguieron las normas éticas acordes con la declaración de Helsinki y la Resolución No. 008430 de 1993. De acuerdo con lo dispuesto en la Resolución No 008430 de 1993 del Ministerio de Salud y en la Ley 84 de 1989. El uso de datos de la historia clínica o de bases de datos institucionales no implica ningún procedimiento invasivo ni riesgo especial para los participantes. Dado que se consideró una investigación sin riesgo, se consideró exenta del requisito del consentimiento informado. Para garantizar la confidencialidad de la identidad de los participantes se usó un código alfanumérico en la base de datos al igual que en el formato de recolección de datos. Se garantizó que la base de datos fue manipulada solamente por los investigadores del estudio. Este proyecto de investigación fue presentado y aprobado por el comité de ética e investigaciones del Instituto de Investigaciones de la Fundación Universitaria Sanitas.

RESULTADOS

Se incluyeron 129 pacientes todos mayores de 18 años, 72 mujeres (55%) y 57 hombres (44%); 101 pacientes en algún momento durante su estancia cursaron con choque séptico (78%). De todos los pacientes el 46.5% (60 casos) cursaban con patología crónica de base siendo las dos más frecuentes patología neoplásica y autoinmune. Cabe decir que 35 pacientes (27.1%) cursaban con inmunosupresión farmacológica o por enfermedad de base.

Uso de vasopresores e inotrópicos

De estos pacientes, el vasopresor inicial fue la noradrenalina con una duración del requerimiento de dicho vasoactivo con una media de 5.4 días; el 50% de los pacientes que requirieron noradrenalina lo requirieron por 3 días con un rango intercuartíl de 4 días.

31 pacientes cursaron con choque séptico refractario y requirieron para soporte un segundo vasopresor asociado a la noradrenalina; 29 pacientes tuvieron vasopresina como segundo vasoactivo (93.3%) y 2 pacientes requirieron adrenalina (6,45%). En cuanto a los días de requerimiento de los dos vasopresores, los valores estuvieron entre 1 a 7 días con una media de 2.1 días y una desviación estándar de 1.4 días. Cuatro pacientes requirieron adicional al soporte hemodinámico con noradrenalina y vasopresina la adición de adrenalina como tercer vasopresor, con una duración media de 1.25 días y una desviación estándar de 0.95; los cuatro pacientes fallecieron.

38 pacientes (28%) requirieron inotropía, de estos 36 (94,7%) requirieron dobutamina y 2 pacientes (5.2%) levosimendan; el tiempo de duración del requerimiento inotrópico fue de 1 a 10 días con una media de 3.4 días. Tres pacientes requirieron los dos inotrópicos: dobutamina y después Levosimendan.

16 pacientes (12%) requirieron terapia renal de los cuales solamente 9 (50%) pacientes fueron por injuria renal aguda relacionada con sepsis y el 50% restante se trataba de pacientes que ya estaban en diálisis crónica. La media de duración de la terapia renal fue de 9 días.

Origen de la infección

En cuanto al origen de la infección la causa más frecuente fue sepsis de origen pulmonar en 47 pacientes (36%), seguido de sepsis de origen abdominal en 44 pacientes (34%) y en tercer lugar la sepsis de origen urinario con 17 pacientes (13.1%), Otros focos de infección fueron: Piel y tejidos blandos 6 pacientes (4.65%), bacteriemia aislada 5 pacientes (3.8%), 3 pacientes cursaron con infección del sitio operatorio (2.3%); 1 caso de infección asociada a dispositivo, un caso de sepsis ginecológica; No hubo datos claros en 1 paciente; en 2 pacientes se consideró foco infeccioso indeterminado (1.5%). 20 pacientes cursaron con dos focos infecciosos documentados, algunos concomitantemente y otros durante la evolución de la estancia en UCI durante el manejo del cuadro infeccioso inicial, de estos 20 pacientes fue la traqueítis la causa más frecuente 5 pacientes (25%),

seguido por infección urinaria en 4 pacientes (20%) y 3 pacientes infección de piel y tejidos blandos (15%), 3 pacientes cuadro abdominal o gastrointestinal (15%) y los otros 5 pacientes cada uno con un cuadro de infección asociada distinta no se estableció claramente el origen del segundo foco séptico.

En cuanto al compromiso multiorgánico, 47 pacientes (36.7%) cursaron con disfunción de dos o más órganos, siendo los órganos más frecuentemente comprometidos, el sistema cardiovascular, pulmonar y renal, con posterior compromiso hematológico y en último lugar compromiso hepático y gastrointestinal.

Monitoria y ventilación mecánica

Con respecto a los sistemas de monitoria en cuidado intensivo, el 100% de los pacientes tuvo monitoria básica, 73 pacientes (56,5%) se monitorizaron con línea arterial. En 5 pacientes (3,9%) se utilizó PICCO y en 2 pacientes Volume View como sistema de monitoria avanzada hemodinámica. 119 pacientes (92%) tuvieron un acceso por catéter venoso central, No se utilizaron catéteres de arteria pulmonar (Swan-ganz) en ninguno de los 129 pacientes.

En cuanto a ventilación mecánica, 84 pacientes (65.1%) requirieron algún tipo de soporte ventilatorio, siendo 70 pacientes (78%) llevados a ventilación mecánica invasiva y 14 pacientes (14.6%) a ventilación mecánica no invasiva; los días de ventilación mecánica están tienen una media de 8,04 días y una desviación estándar de 9,8 días.

Microorganismos aislados

De los 129 pacientes en 106 se realizó toma de cultivo (82%), de estos el número de cultivo positivo fue de 66 casos (57% de los cultivos realizados); se encontraron pacientes hasta con 3 diferentes tipos de gérmenes concomitantes o secuenciales durante su estancia. Dentro del microorganismo inicial causal de la infección se encontraron los principales de la familia de los gram negativos y se tipificaron 15 tipos de gram negativos diferentes; de estos el más frecuente fue la *Echerichia coli* en 23 casos

(35%) seguido de los diferentes tipos de *Klebsiella* en 7 casos (10,8%): *Klebsiella Pneumoniae*, *Oxytoca*, *Ozanae* y *sp*. Seguido de la *Pseudomona aeruginosa* en 7 casos (10,8%). Y otras menos frecuentes como el *Enterobacter aerogenes*, *Proteus mirabilis*, *Haemophilus Influenza*, *Salmonella group* y La *Elizabethkinglia meningosepticum* de los cuales hubo dos casos (3.08%).

En cuanto a los gram positivos iniciales el principal fue el *Staphylococcus aureus* multisensible en 6 casos (9.23%); seguido del *Enterococcus faecalis*, *avium* y *enterococcus sp*. También dentro de los gram positivos, se encontraron otros *Staphylococcus* como el *epidermidis*, *hominis*, *Pneumoniae* (1 caso cada uno 1.54%) y un solo caso de *Lactococcus gaceri*. Para este primer germen el patrón de resistencia más frecuente fue resistencia usual en 37 casos (56%) hay 12 casos de germen multiresistente (18.1%) y 17 casos (25%) reportados como patrón no usual. Solamente se encontraron dos casos de infección fúngica por *Candida albicans* (3%).

En 21 casos se encontró un segundo germen causal de infección o presentó un cultivo con un nuevo germen durante su estancia y en 9 casos, se encontró un tercer germen durante la evolución del proceso séptico. Como germen causal de sobreinfección se encontraron *Klebsiella Pneumoniae*: 3 (14.2%), *Echerichia coli* 3 (14.2%), *Candida albicans* 3 (14.29%), *Enterobacter cloacae* 2 (9.5%), *Enterococcus faecalis* 2 (9.5%) *Pseudomona aeruginosa* 2 (9.5%), y otro 1 caso cada uno: *Haemophilus influenza*, *proteus mirabilis*, *Serratia Marcescens*, *Streptococcus sanguinis*, *anginosus* y *Gordoni* para un total de 21 microorganismos como segundo germen causal. En este segundo germen el patrón de resistencia fue usual en 16 casos (76,1%), multiresistente en 4 casos (19%) y uno de resistencia atípica (4.76%). 9 pacientes cursaron con un tercer germen los cuales fueron: *Candida albicans*, *Clostridium difficile*, *Elizabethkinglia meningosepticum*, *Klebsiella KPC*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomona aeruginosa*, *Rautella Planticola*, *Straphylococcus epidermidis*, *Streptococcus agalactie*, 1 caso de cada uno, en este grupo se reporta un 33.3% de multiresistencia, 11.1% de resistencia en patrón atípico o no usual y 55% de resistencia usual para cada germen.

Uso de antibióticos, antivirales y antifúngicos

Respecto al uso de antibióticos en la UCI de los 129 pacientes 128 recibieron antibiótico, Como primer esquema antibiótico los más frecuentemente utilizados fueron: en primer lugar Piperacilina/tazobactam como monoterapia en 40 pacientes (31.2% de los casos) y asociada a otros antibióticos 12 casos (9.3%); en segundo lugar Ampicilina/Sulbactam como monoterapia 33 casos (25.5%) y asociado a otros antibióticos 3 (2.3%). En cuanto a las cefalosporinas un caso de cefalotina (0.7%), cinco casos de cefuroxima (3.8%) y de tercera generación 3 casos de ceftriaxona como monoterapia (2.3%) y 3 casos de ceftriaxona asociada a otro antibiótico (2.3%); cefepime 6 casos como monoterapia y 3 asociado a otros medicamentos. En cuanto a carbapenémicos, el más frecuentemente usado fue Meropenem en cinco casos como monoterapia (3.8%) y asociado a otros fármacos 4 casos (3.1%), Ertapenem 4 casos (3.1%) y un caso de Doripenem como monoterapia (0.7%). Para paciente alérgico a betalactámicos como primer esquema se manejaron asociaciones con Aztreonam, Amikacina, levofloxacina, metronidazol y vancomicina. Tres casos se manejaron con Linezolid asociado a otras terapias (2.3%) y un solo caso con Daptomicina (0.7%)

50 pacientes requirieron un segundo esquema antibiótico, considerado como terapia de escalamiento o desescalamiento antibiótico según el espectro antibiótico inicial. El más frecuentemente utilizado fue la Piperacilina/tazobactam como monoterapia, en 12 pacientes (24%) y asociado a otros antibióticos 3 casos (6%); en segundo lugar Meropenem asociado a otros antibióticos 11 casos (22%) y como monoterapia 5 casos (10%). Otros utilizados como segundo esquema antibiótico fueron la ampicilina/Sulbactam como monoterapia 3 (6%) y combinado 1(2%); el cefepime 2 casos como monoterapia y uno asociado a otros antibióticos; otros esquemas aislados, 8 casos. 14 pacientes requirieron un tercer esquema antibiótico, Meropenem solo o asociado a otros antibióticos 5 casos (35.7%); Tigeciclina 3 casos (21.4%), Polimixina siempre asociado a otros antibióticos de amplio espectro 2 casos (14.2%); en otros tres casos hubo desescalamiento terapéutico con Ertapenem

y Cefuroxime; un caso Linezolid como monoterapia. En cuando al número de días de antibiótico estuvo entre 1 a 35 días con una mediana de 5, y una media de 7.2; es decir 50% de los pacientes tuvieron 5 días de antibiótico durante su estancia en UCI.

En cuanto al uso de antiviral, 4 casos dentro de los 129 pacientes incluidos en el estudio, requirieron tratamiento antiviral dentro del manejo (3.1%), de esos 3 pacientes (75%) se manejaron con Oseltamivir; 1 paciente con Valaciclovir (25%). El tiempo de manejo con antiviral fue de 5 a 8 días con una mediana de 5, una media de 5.75.

23 pacientes (17.8%) requirieron terapia antifúngica. de los cuales 10 pacientes recibieron Fluconazol (41.6%), 11 pacientes Caspofungina (45.8%), 3 pacientes Anidulafungina (12.5%); El tiempo de manejo con

antifúngico fue de 1 a 20 días; el 50% de los pacientes requirieron 7 días de terapia para hongos durante su estancia en la UCI.

De los 129 pacientes del estudio, 64 (49.6%) cursaron con infección adquirida en la comunidad y 65 (50.3%) con infección asociada al cuidado de la salud, estos dos grupos no mostraron diferencias significativas en la supervivencia (p 0.087).

Egreso

Con respecto al estado vital al egreso, 103 pacientes egresaron vivos de la unidad (79,8%) y fallecieron en total 26 pacientes con una mortalidad porcentual del (20,1%) (Tabla 1). El tiempo de estancia en UCI estuvo

TABLA 1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y ESTADO VITAL AL EGRESO DE LOS PACIENTES INCLUIDOS EN EL ESTUDIO, GRUPO INICIAL CRITERIOS 2001

VARIABLE	ESTADO VITAL		VALOR DE P
	Vivo N=103	MUERTO N=26	
Edad, media (DE)	69 (13.9)	70 (15.42)	0.73
Glasgow, P50 (DE)	13.8 (2.25)	10.3 (4.65)	0.00
Rass*,P50 (RIQ)	-3 (-4 -2)	-5 (-5 -4)	0.00
Apache, P50 (RIQ)	15 (10-20)	27 (21-30)	0.00
Sexo, masculino n%	43 (41.75)	14 (53.58)	0.26
Uso de vasopresores, n%	76 (73.79)	25(96.15)	0.01
Uso de inotrópico, n%	27 (26.47)	10 (38.46)	0.22
Terapia Renal, n%	12 (11.65)	4 (15.38)	0.60
Disfunción multiorganica,n%	27 (26)	20 (80)	0.00
Catéter venoso central,n%	93 (100)	26 (90)	0.09
Línea arterial,n%	51 (50)	22 (85)	0.00
PICC/ Drum,n%	1 (0.97)	0 (0)	0.62
PICCO,n%	2 (1.96)	3 (11.54)	0.02
Inmunosupresión,n%	28 (27.18)	7 (26.92)	0.97
SV mínima,media (DE)	63.71 (9.27)	60.68 (10.37)	0.25
SV máxima, P50 (RIQ)	77 (71-80)	72 (68-77)	0.11
Lactato mínimo, P50 (RIQ)	1.4 (1-2)	2.8 (1.6-5.9)	0.0003
Lactato máximo, P50 (RIQ)	3.2 (2.1-4.1)	6.55 (3.15-12.2)	0.0005
Diff PCT, P50 (RIQ)**	-88 (-184.5- -64.05)	-19 (-107-79)	0.39
Diff PCR, media (DE)***	-122.11 (91.61)	-14 (113.71)	0.04

*Basado en 30 pacientes **Basado en 31 pacientes *** Basado en 28 pacientes. PCT: Procalcitonina. PCR: Proteína C Reactiva

en un rango de 1 a 62 días con una media de 8.95 días y una desviación estándar de 9.79 días. La tasa de supervivencia de los pacientes fue de 8.9 casos por cada 100 pacientes día a riesgo.

Dentro del seguimiento del Lactato sérico el 50% de los pacientes cursaron con lactato por gases de 3.5 con una media de 5.9; 50% de los pacientes lograron normalizar lactato a 1.5.

Los Biomarcadores no fueron medidos en todos los pacientes, respecto a la Procalcitonina (PCT) la media inicial fue de 25 con una mediana de 2.5 y la PCT de control aparece normal en 50% de los pacientes con valor en la mediana de 0.5. (Tabla 1) La proteína C reactiva estuvo elevada, con valores que mostraron al ingreso 50% de los pacientes con PCR de 161; dentro de los pacientes a los que se les hizo seguimiento de Biomarcadores el 50% disminuyeron el valor de PCR con una mediana de 56. (Tabla 1).

Factores asociados a sobrevida

De acuerdo al análisis multivariado y Bivariado considerando que valores de $P < 0.05$ se asocia a sobrevida (Tabla 2); se evidenció que Glasgow mayores a 13, pacientes menos sedados (RASS < -3), APACHE menor a 15, no requerir uso de vasopresores, no requerir ventilación mecánica y no presentar disfunción multiorgánica se asociaban a mayor sobrevida en la muestra de 129 pacientes con sepsis. De las misma forma se asoció a sobrevida pacientes con lactato < 1.4 mmol/L (de la muestra más baja que presentaron durante el estudio) y aquellos cuyo valor máximo de lactato no superó los 3.2 mmol/L.

El uso de línea arterial tiene tendencia a mejorar la sobrevida y el uso de monitoria Hemodinámica avanzada con catéter PICCO muestra una tendencia benéfica que puede ser evaluado con un tamaño de muestra superior de manera que se obtengan resultados más contundentes. En el análisis multivariado se observa que el puntaje de apache, el uso de ventilación mecánica y la presentación de disfunción multiorganica se asocia con la sobrevida ajustado por edad y sexo. El ajuste del modelo y la calibración se confirmó con el cumplimiento del supuesto de proporcionalidad de las variables dicotómicas y los indicadores de C de Harrell y Sommer's.

Resultados Sub-Grupo SEPSIS- 3

58 pacientes tenían información completa en la base de datos que aplican para los criterios del Tercer Consenso Internacional de Definiciones para sepsis y choque séptico publicado en el 2016. En este subgrupo de pacientes tener una escala de coma de Glasgow mayor o igual de 14 se asoció a sobrevida siendo estadísticamente significativa, al igual que Pacientes menos sedados (RASS < -3) y el puntaje Apache $<$ o igual a 15, también se consideró factor protector el uso de línea arterial y aquellos con niveles menores de lactato sérico. Aquellos pacientes cuyo valor inferior de lactato estuvo por debajo de 1.8 y su valor máximo no superó los 3.5 mmol/LT, tuvieron mayor sobrevida. La Disfunción multiorganica se asoció a mortalidad (Tabla 3). El modelo multivariado de este subgrupo de pacientes identificó que el uso de una línea arterial y el uso de ventilación mecánica ajustado por edad y sexo se encuentran asociados con la supervivencia. El ajuste del modelo y la calibración se confirmó

TABLA 2. MODELO DE COX DE MORTALIDAD Y VARIABLES CLÍNICAS. GRUPO INICIAL CRITERIOS 2001

VARIABLES	HAZARD RATIO	ERROR ESTÁNDAR ROBUSTO	IC 95%	VALOR DE P
Edad	1.01	0.00	0.99-1.02	0.194
Sexo	0.71	0.13	0.49-1.04	0.106
Apache	0.94	0.01	0.91-0.97	0.001
Uso de VM	0.50	0.11	0.30-0.83	0.007
Disfunción multiorgánica	0.46	0.11	0.27-0.79	0.005

C Harrell's 0.75 Sommers'D 0.51. VM: Ventilación mecánica

con el cumplimiento del supuesto de proporcionalidad de las variables dicotómicas y los indicadores de C de Harrell y Sommer's (Tabla 4).

DISCUSION

Como se aclaró en los resultados, uno de los puntos principales a discutir es que el estudio fue diseñado y completado en su totalidad en el año 2015; cuando se manejaban a nivel mundial las definiciones de la Segunda conferencia Internacional de Consenso las cuales eran

las definiciones mundialmente vigentes del año 2001 al 2015. (9)

A inicios del 2016 se publica el SEPSIS-3: Tercer Consenso Internacional de Definiciones para sepsis y choque séptico (3); con base en estos nuevos criterios se obtienen los datos de un subgrupo de 58 pacientes en los que se aplicaron de forma retrospectiva las definiciones del nuevo consenso. Las recomendaciones del tercer consenso sobre la definición de sepsis indican que la Sepsis debe ser definida como una disfunción de órgano con riesgo para la vida, causada por una respuesta no regulada en

TABLA 3. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y ESTADO VITAL AL EGRESO DE LOS PACIENTES INCLUIDOS EN EL ESTUDIO, SUBGRUPO SEPSIS-3

VARIABLE	Vivo N=38	MUERTO N=20	VALOR DE P
Edad, p50 RIQ	72.5 (81-65)	73.5 (64.5-80)	0.71
Género, Masculino n(%)	14 (24)	9 (15)	0.54
Glasgow, p50 RIQ	14 (13-15)	13(6-14)	0.01
RASS, p 50 RIQ	-3 (-2-4)	-5 (-2-4)	0.03
Apache, p50 RIQ	17.5 (13-25)	27 (23-30)	0.00
Uso de vasopresor	36 (62.07)	19 (32.76)	0.96
Uso de inotrópico	16 (27.59)	9 (15.52)	0.83
Terapia Renal	5 (8.62)	4 (6.90)	0.49
Disfunción multiorgánica	18 (31.58)	15 (26.32)	0.02
Línea arterial	21 (36.21)	17 (29.31)	0.02
PICCO	1 (1.75)	3 (5.26)	0.08
Lactato mínimo	1.8 (1.1-2.2)	3.5 (1.9-6)	0.00
Lactato máximo	3.55 (2.6- 5)	8.5 (4.5-12.4)	0.00

TABLA 4. MODELO DE COX, SUBGRUPO SEPSIS-3

VARIABLES	HAZARD RATIO	ERROR ESTÁNDAR ROBUSTO	IC 95%	VALOR DE P
Edad	0.99	0.01	0.95-1.0	0.38
Sexo	0.54	0.19	0.26-1.1	0.08
Apache	0.98	0.03	0.92-1.04	0.62
Disfunción multiorganica	0.56	0.21	0.26-1.17	0.12
Línea arterial	0.23	0.06	0.08-0.65	0.00
Uso de VM	0.37	0.18	0.14-0.96	0.04

C Harrell's 0.74 Sommers'D 0.49

el huésped, frente a una infección. Dicha disfunción de órgano puede ser representada por un aumento en el puntaje de SOFA (enfoque secuencial de falla orgánica asociada a sepsis) y ser aproximada a la cabecera de paciente con el quickSOFA (qSOFA). (3,19)

A su vez, el choque séptico se define como un subgrupo de pacientes con sepsis que presentan una anomalía circulatoria profunda, celular y metabólica que aumenta el riesgo de mortalidad de forma mayor que el diagnóstico aislado de sepsis. Se define choque séptico como el requerimiento vasopresor para mantener una presión arterial media mayor a 65 mm Hg y un lactato mayor de 2 mmol/L en ausencia de hipovolemia. (3) Lo que diferencia la sepsis de la infección es que es una respuesta anormal o mal regulada del huésped a dicha infección y la presencia de disfunción de órganos. La otra ventaja de la nueva definición es que incluye un nuevo puntaje que se puede utilizar rápidamente y a la cabecera del paciente llamado: quickSOFA (SOFAq): el cual consiste en 2 de 3 criterios: Frecuencia respiratoria > 22, alteración del estado mental o Presión sistólica de 100 mm Hg o menos. Este puntaje permite identificar pacientes con sepsis tempranamente. (3) En este estudio la mayoría de los pacientes fueron mujeres, aunque mundialmente no hay diferencia de género referida en los estudios, de la misma manera la mayoría de pacientes cursó con choque séptico requiriendo soporte vasoactivo. Cabe decir que en la UCI donde se realizó el estudio se pueden ingresar pacientes como cuidado intermedio o intensivo, eso explica que 22% no requirieron soporte vasoactivo, número que en otras instituciones podría haber sido más bajo porque solo incluyen pacientes con criterios absolutos de ingreso a UCI.

Al igual que lo reportado en la literatura, las tres causas encontradas como las más frecuentes como origen de la infección son Pulmonar, Abdominal y Urinaria. Al comparar nuestros resultados con los dos estudios colombianos más grandes en sepsis, (16-18, 20) En particular en EPISEPSIS Colombia. (11) Los diagnósticos más frecuentes fueron neumonía (29,5%), infección intraabdominal (18,1%) e infección del tracto urinario (11,62%). El estudio sepsis en 10 hospitales Colombianos (20) encontró en infecciones adquiridas en la comuni-

dad, el diagnóstico más frecuente, fue la Infección del tracto urinario en 28.6% y 22.8% para neumonía, pero en tercer lugar para ellos fue infección de piel y tejidos blandos 21,8%. En cuanto a infección asociada al cuidado de la salud, el diagnóstico más frecuente fue neumonía seguido por infección del tracto urinario e infecciones de tejidos blandos. (20) Un punto importante es que las infecciones abdominales del sitio operatorio en nuestro estudio se catalogaron como infección abdominal mientras que en los dos anteriores se consideraron dentro de piel y tejidos blandos, lo cual puede explicar los hallazgos con respecto al resto de la literatura nacional.

Se considera choque séptico refractario cuando el paciente requiere dos o más vasopresores para lograr mantener las metas de presión arterial, el segundo vasoactivo más usado al igual que el reportado en la literatura es la vasopresina, un mínimo de pacientes recibieron adrenalina como segundo vasopresor. Solo 4 pacientes en total requirieron uso de los tres vasopresores simultáneamente, dichos pacientes fallecieron, ya que pacientes que no logran metas de presión de perfusión en los órganos con altísimo soporte vasoactivo tienen altísimo riesgo de muerte. El SOFA convencional (19) utiliza dentro de su sistema de cálculo de mortalidad el número y la dosis de vasoactivos como predictor de mortalidad, aunque utiliza dopamina, un vasoactivo de poco uso actual en UCI y no incluye vasopresina mundialmente usado como segunda línea vasopresora. (21-23) La mortalidad en este grupo está relacionada probablemente con que pacientes con mayor requerimiento vasoactivo, están más enfermos y por otra parte en estos pacientes el efecto aditivo de los vasopresores no fue suficiente para evitar la mortalidad.

En la campaña sobreviviendo a la sepsis se hace énfasis en la necesidad de buscar metas de perfusión, (4-6) actualmente el diagnóstico de hipoperfusión es clínico con otros criterios como la saturación venosa baja y el lactato. Este último es la meta más importante a depurar o normalizar en las asas tempranas de manejo (24). Es bien conocido que la hiperlactatemia persistente aumenta la mortalidad, y el lactato es definitivamente una medida rápida, de bajo costo, a la cabecera del paciente, representativa de perfusión tisular, por esta razón

la evidencia indica que debe buscarse la depuración y normalización del lactato dentro de las metas de reanimación. (23-24)

La adherencia a las aspas tempranas de manejo en reanimación en paciente séptico tanto con sepsis como choque séptico es un factor fundamental en el resultado y desenlace final, que debe ser medido y así buscar optimizar estrategias que favorezcan cumplir las metas de aspas de reanimación recomendadas por la campaña sobreviviendo a la sepsis, (24) la corrección de la hipoperfusión se realiza corrigiendo la hipovolemia con hidratación, corrigiendo la anemia en caso de ser causa de anomalía en el transporte de oxígeno o con Inotropía si se considera que corresponde con falla de bomba miocárdica. (4-6) Frente al requerimiento inotrópico 28% de los 129 pacientes requirieron inotropía. En este estudio no se incluyeron datos de transfusión, ni el total del volumen administrado en las horas en las que se buscaban las metas de reanimación lo que limita los datos sobre aspas de reanimación temprana o sepsis o la llamada reanimación guiada por metas. (24-26) Adicional al soporte vasopresor e inotrópico, el tercer soporte más utilizado fue la ventilación mecánica y llama la atención dentro de los pacientes ventilados, el uso de 15% de pacientes con soporte ventilatorio no invasivo. Coincide con la tendencia mundial al mayor uso de la ventilación mecánica no invasiva como estrategia terapéutica en múltiples patologías, hay datos faltantes de pacientes que requirieron intubación orotraqueal y ventilación invasiva por falla del soporte no invasivo inicial. Estos datos faltantes no generan un sesgo por cuanto son similares en sexo y edad con los otros pacientes. Es bien conocido que la asociación de sepsis con falla renal aumenta la mortalidad, sin embargo en este estudio solo 9 pacientes presentaron injuria renal aguda relacionada con sepsis excluyendo aquellos que ya estaban en diálisis crónica. (27)

La importancia del diagnóstico de disfunción multiorgánica en sepsis es ampliamente conocida y aún más resaltada en el nuevo consenso de sepsis como un factor directo de mortalidad, (3-4,19) en nuestro estudio un 36% de los pacientes cursaron con disfunción de dos o más órganos, el análisis bivariado y multivariado con-

firmó a la disfunción multiorgánica con relación directa con mortalidad.

Con respecto a los sistemas de monitoria y accesos venosos, la gran mayoría de pacientes tuvieron un acceso por catéter venoso central, y línea arterial recomendaciones actuales de la campaña sobreviviendo a la sepsis para el manejo del paciente séptico crítico. (4-6) La reciente posibilidad que tenemos en nuestra institución de tener monitoria hemodinámica avanzada con sistemas de gasto cardiaco continuo, contorno de pulso y termodilución transpulmonar; hace que a pesar del bajo número de pacientes en los que se utilizó, haya tendencia en los análisis a mostrar una disminución de la mortalidad. Lo cual sugiere que se trata de una estrategia potencialmente efectiva, lo cual debe ser analizado en estudios futuros.

La mayoría de infecciones fueron bacterianas por bacterias gram negativas, seguida por gram positivos y en bajo porcentaje los hongos como co-infección, más que como infección aislada; esto concuerda con los tres primeros focos de infección de nuestro estudio: abdominal, pulmonar y urinario. Un mínimo número de pacientes recibieron antiviral ante sospecha no confirmada de infección respiratoria por virus. Aunque en nuestro estudio no se realizó en dichos pacientes tipificación viral, los estudios en nuestro país muestran hasta un 69% de aislamiento viral en pacientes con infección respiratoria severa. (28)

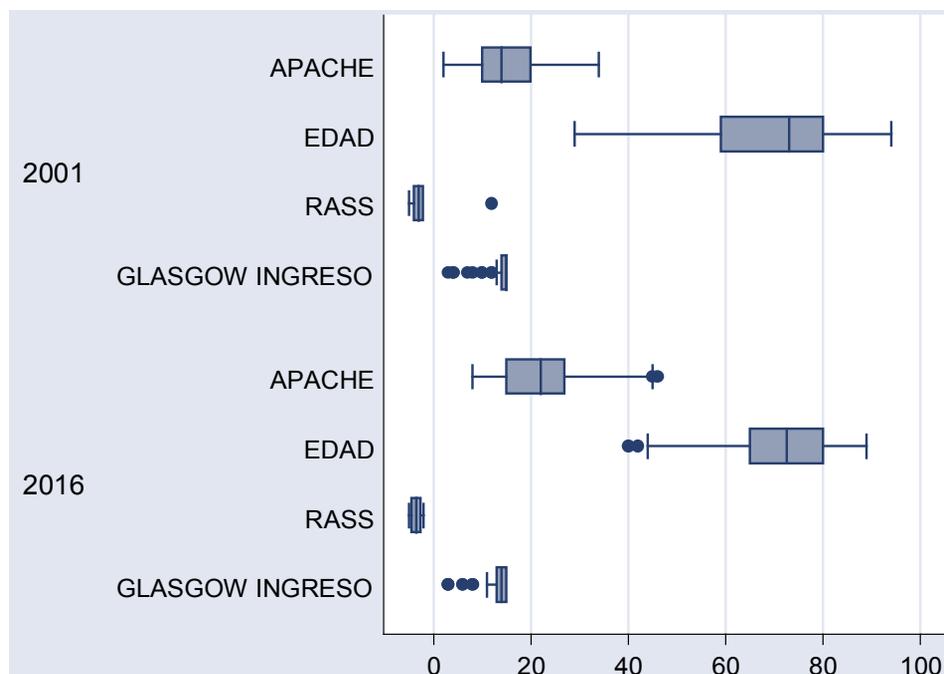
En cuanto al diagnóstico, es de resaltar la realización de cultivos en más del ochenta por ciento de los pacientes del estudio siendo más de la mitad de los cultivos positivos para bacterias; permitiendo así el direccionamiento de la terapia antimicrobiana. Siendo la terapia antibiótica dirigida una de las medidas terapéuticas más recomendadas en todas las guías mundiales. (4,7-8) La mitad de los casos incluidos en el estudio cursaron con infección adquirida en la comunidad y la mitad restante con infección asociada al cuidado de la salud. En este análisis no hay diferencia en supervivencia en el grupo de infección adquirida en comunidad y la asociada al cuidado de la salud. Aunque en este estudio la gran mayoría de pacientes eran de edad avanzada y muchos con comorbilidades médicas, inmunosupresión y cáncer que explican la predisposición a la infección hospitalaria.

Aunque la muestra es insuficiente para generalizar los resultados, en nuestro estudio encontrar que los pacientes menos sedados, con mejor estado neurológico, aquellos que requirieron menos soportes vitales avanzados, quienes no presentaron disfunción orgánica, los pacientes con menor valor de lactato sérico inicial y aquellos con puntaje de apache menor; se asociaron con sobrevida más alta; dichos factores son concordantes con lo reportado en estudios internacionales. (24,29-31) Estos hallazgos se encontraron tanto en el grupo inicial como en los 58 pacientes del subgrupo en los que se pudo aplicar el SEPSIS-3. (Figura 1) En este estudio es de resaltar que esta sobrevida encontrada es una sobrevida mayor de pacientes respecto a la reportada en la literatura nacional (16-18) e internacional (13,25,32-33) esto puede ser explicado por múltiples razones, la unidad de cuidado intensivo en la que se realizó el estudio recibe tanto pacientes multisoportados con requerimiento de cuidado intensivo, como pacientes menos severos, para vigilancia y manejo como cuidado intermedio, lo cual puede relacionarse con un porcentaje importante de pacientes menos enfermos, por lo cual la mortalidad podría ser

menor. El otro punto fundamental a tener en cuenta es que la totalidad del tiempo la Unidad de Cuidado intensivo es manejada por Intensivistas (Especialistas con titulación formal en Medicina Crítica y Cuidado Intensivo), la literatura americana actualmente considera que las Unidades con Intensivista presencial las 24 horas tienen menor mortalidad (34). Por otra parte los servicios de Urgencias de la institución y la Unidad de cuidado intensivo tiene buena adherencia a guías de reanimación por objetivos aunque no hay disponibles estudios actuales institucionales de adherencia a guías.

Por otra parte la institución donde se realizó el estudio tiene un sistema llamado Código de alerta médica que funciona como un equipo de respuesta rápida, cuando un paciente en hospitalización general se deteriora y tiene unos signos que alertan sobre la posibilidad de complicación severa de su condición es valorado por el Intensivista de turno quien determina si puede continuar su manejo en piso o debe ser trasladado a UCI, este sistema ha permitido disminuir el número de paros cardiorrespiratorios hospitalarios y también permite el ingreso más temprano a UCI lo cual podría impactar en mortalidad.

FIGURA 1. Comparación de criterios 2001 vs subgrupo 2016 apache $p < 0.05$



Por último, la mayor sobrevida reportada en este estudio puede estar relacionada con Pacientes que tienen mejores determinantes epidemiológicos para asumir enfermedad como son pertenecer a un mayor estrato socio económico, tener mayor nivel educativo y en la mayoría de los pacientes, tener medicina prepagada. Deben implementarse estrategias para que los diferentes servicios involucrados en el paciente séptico potencialmente crítico conozcan, implementen y midan la adherencia a las asas de reanimación en paciente séptico con fines de minimizar complicaciones y aumentar la sobrevida. (35)

CONCLUSIONES

La morbimortalidad en sepsis permanece elevada, a pesar de los esfuerzos globales y mundiales en disminuirla, la realización de este estudio permitió conocer mejor, el curso clínico de los pacientes con sepsis y choque séptico en una institución privada y de tercer nivel en nuestro país; siendo una pequeña representación del amplio abanico y diferentes tipos de unidades de cuidado intensivo e intermedio en nuestro país, abre una puerta para visualizar una realidad propia sobre la que se requiere la generación de nuevo conocimiento.

Se requiere el diseño y desarrollo de estudios locales con las nuevas definiciones de la tercera conferencia del consenso y con la aplicación prospectiva del qSOFA, como un puntaje temprano y a la cabecera del paciente que ofrece más consistencia para estudios epidemiológicos y clínicos. Facilitando el reconocimiento precoz de los pacientes con sepsis y aquellos en riesgo de desarrollar cuadros sépticos. Se debe buscar la medición de gases sanguíneos con lactato sérico dentro de los estudios tempranos y que el lactato sea una meta medible a depurar dentro de las asas de manejo temprano. (23-24,35)

Este estudio mostró menor mortalidad que la reportada en otros estudios en relación con una patología que

es severa y debe considerarse que el ingreso temprano a UCI, la adherencia a guías de reanimación en sepsis desde el servicio de urgencias, los equipos de respuesta rápida (o código de alerta médica temprana) al igual que los determinantes epidemiológicos y sociales del paciente, constituyen factores modificables de resultado de enfermedad, sobre los que se pueden crear estrategias útiles en nuestro medio.

Debe considerarse como alarma el número de pacientes con condición asociada al cuidado de la salud y deben optimizarse estrategias intrahospitalarias para la prevención de la infección asociada al manejo de condiciones médicas y quirúrgicas, fomentando buenas prácticas, enfocadas a la seguridad del paciente.

Aunque los resultados no son conclusivos se debe recomendar uso de línea arterial y fomentar el uso de la monitoria hemodinámica avanzada con sistemas de gasto cardiaco continuo, contorno de pulso y termodilución transpulmonar. Debe recomendarse en las unidades de cuidado intensivo el énfasis en la toma precoz y dirigida de cultivos, el direccionamiento de la terapia antimicrobiana y el uso racional de antibióticos.

Hay una clara recomendación en aumentar los reportes y el conocimiento local en la epidemiología, incidencia, patógenos y desenlaces en sepsis y choque séptico. De la misma forma que se recomienda la generación de protocolos y guías locales y la evaluación de la adherencia a las mismas. (24, 36-37)

CONFLICTO DE INTERESES Y FUENTES DE FINANCIACION

Certificamos que el trabajo titulado: CURSO CLINICO DE PACIENTES CON SEPSIS EN LA UCI, fue financiado en su totalidad por recursos propios de los autores del mismo y no hay conflicto de intereses con ninguno de los autores.

REFERENCIAS

1. Angus, D., Linde-Zwirble, W., Lidicker, J., Clermont, G., Carcillo, J., Pinsky, M. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Critical care medicine*. 2001;29(7): 1303-1310.
2. Alberti C, et al. Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicenter cohort study. *Intensive Care Medicine*. 2002;28(2):108-121.
3. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801-810
4. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock. *Intensive Care Med*. 2017;43(3):304-377.
5. Slade E., Tamber P., Vincent J. The Surviving Sepsis Campaign: raising awareness to reduce mortality. *Critical Care* 2003; 7:1-2.
6. Dellinger R.P, Levy M, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Sepsis Shock 2012. *Intensive Care Med* 2013; 39(2): 165 -228.
7. Secretaria de Salud. Diagnóstico y Tratamiento de Sepsis Grave y Choque Séptico en el Adulto Evidencias y Recomendaciones. Mexico: CENETEC; 2008. Disponible en: http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/084_GPC_Sepsisgveychoqueseptico/SepsisGrave_y_Choque_ER_CENETEC.pdf
8. Green R, Djogovic D, Gray S, Howes D, Brindley PG, Stenstrom R, et al. Canadian Association of Emergency Physicians Sepsis Guidelines : the optimal management of severe sepsis in Canadian emergency departments. *CJEM*. 2008; 10(5):443-59
9. Levy M, Fink M, Marshall J, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Medicine*. 2003; 29(4):530-538.
10. Bone R, Balk R, Cerra F, Dellinger R, Fein A, Knaus W et al. ACCP/SCCM Consensus Conference, Definitions for Sepsis and Organ Failure and Guidelines for the use of innovative Therapies in sepsis. *Chest*. 1992;101(6): 1644-55.
11. Trzeciak S, Zanotti-Cavazzoni S, Parrillo J, Dellinger R. Inclusion Criteria for Clinical Trials in Sepsis. Did the American College of Chest Physicians/ Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Definitions of Sepsis Have an Impact? *Chest* 2005; 127(1):242-245.
12. Gerlach H, Keh D. Recent progress in sepsis epidemiology: have we learned enough?, *Critical Care*. 2003; 7(5):333-334
13. Linde-Zwieble W, et al. Severe sepsis epidemiology: sampling, selection, and society. *Critical Care*. 2004; 8(4): 222-226
14. Matin G, et al. The Epidemiology of Sepsis in the United States from 1979 through 2000. *New England Journal of Medicine*. 2003; 348(16):1546-54.
15. Flaattren H. Epidemiology of sepsis in Norway in 1999. *Critical Care*. 2004;8(4): 180-184
16. Ortíz G, Dueñas C, Rodríguez F, et al. Epidemiology of sepsis in Colombian Intensive care units. EPI-SEPSIS project in Colombia. *Biomédica* 2014; 34(1):40-7.
17. Molina CA, et al. Perfil microbiológico de la Infecciones en Unidades de Cuidados Intensivos de Colombia (EPISEPSIS Colombia) *Medicina Intensiva*. 2011; 35(2):75-83.
18. Jaimes F, Martínez CE, Valencia M, Rosso F. Predicción de mortalidad en pacientes con bacteremia y sepsis. *Acta Medica Colombiana* 1999; 24(3):96-101.
19. Vincent JL, et al. The SOFA (Sepsis related organ failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Medicine*. 1996; 22(7):707-710.
20. Rodríguez F, Barrera L, De La Rosa G, Dennis R, Dueñas C, Granados M et al. The epidemiology of sepsis in Colombia: a prospective multicenter cohort study in ten university hospitals. *Crit Care Med*. 2011 Jul;39(7):1675-82
21. Agrawal A, Gupta A, Consul S, Shastri P. Comparative study of dopamine and norepinephrine in the management of septic shock. *Saudi journal of anaesthesia* 2011;5(2):162-6.
22. De Backer D, Aldecoa C, Njimi H, Vincent J-L. Dopamine versus norepinephrine in the treatment of septic shock: a meta-analysis. *Critical care medicine*. 2012;40(3):725-30.
23. Marty P, Roquilly A, Vallée F, Luzi A, Ferré F, Fourcade O, et al. Lactate clearance for death prediction in severe sepsis or septic shock patients

- during the first 24 hours in Intensive Care Unit: an observational study. *Annals of Intensive Care*. 2013; 3(1):3
24. Kang MJ, Shin TG, Jo IJ, Jeon K, Suh GY, Sim MS, et al. Factors influencing compliance with early resuscitation bundle in the management of severe sepsis and septic shock. *Shock*. 2012; 38(5):474-9.
 25. Puskarich MA, Trzeciak S, Shapiro NI, Heffner AC, Jeffrey A. Outcomes of Patients Undergoing Early Sepsis Resuscitation for Cryptic Shock Compared with Over Shock. *Resuscitation*. 2011;82(10):1289-93.
 26. Rivers EP, Katranji M, Jaehne K a, Brown S, Abou Dagher G, Cannon C, et al. Early interventions in severe sepsis and septic shock: a review of the evidence one decade later. *Minerva Anestesiologica* 2012 Jun;78(6):712-24.
 27. Muller L, Jaber S, Molinari N, Favier L, Larché J, Motte G, et al. Fluid management and risk factors for renal dysfunction in patients with severe sepsis and/or septic shock. *Critical care*. 2012;16(1):R34.
 28. Remolina YA, Ulloa MM, Vargas H, Diaz L, Gomez SL, Saavedra A, et al. Viral Infection in Adults with Severe Acute Respiratory Infection in Colombia. *PLoS ONE*. 2015;10(11): e0143152.
 29. Lever A, Mackenzie I. Sepsis: definition, epidemiology, and diagnosis. *BMJ*. 2007; 335(7625):879-83.
 30. Vincent JL, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin C, et al. International Study of the Prevalence and Outcomes of Infection in Intensive Care Unit. EPIC II study. *JAMA*. 2009; 302(21):2323-9.
 31. Esper A, Martin G. Extending international sepsis epidemiology: the impact of organ dysfunction. *Crit Care*. 2009; 2009;13(1):120..
 32. Nguyen HB, Kuan W Sen, Batech M, Shrikhande P, Mahadevan M, Li C-H, et al. Outcome effectiveness of the severe sepsis resuscitation bundle with addition of lactate clearance as a bundle item: a multi-national evaluation. *Crit care* 2011;15(5):R229
 33. Marshall J, et al. Outcome measures for clinical research in sepsis: A report of the 2nd Cambridge Colloquium of the International Sepsis Forum. *Crit Care Med*. 2005;33(8):1708-16.
 34. Wallace D, Angus D. Nighttime Intensivist Staffing and Mortality among Critically Ill Patients. *N Engl J Med*. 2012;366:2093-2101
 35. Jansen TC, Van Bommel J, Schoonderbeek FJ, Sleswijk Visser SJ, Van der Klooster JM, Lima AP, et al. Early lactate-guided therapy in intensive care unit patients: a multicenter, open-label, randomized controlled trial. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2010;182(6):752-61.
 36. Martin G. Sepsis, severe sepsis and septic shock: changes in incidence, pathogens and outcomes. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2012; 10(6): 701-706
 37. Levy MM, Rhodes A, Phillips GS, et al. Surviving Sepsis Campaign: association between performance metrics and outcomes in a 7.5-year study. *Crit Care Med*. 2015 Jan;43(1):3-1.