

Medicent Electron. 2019 jul.-sep.;23(3)

ARTÍCULO ORIGINAL

Resultados de un nuevo protocolo para el tratamiento de la sepsis

Results of the implementation of a new protocol for the sepsis
management

Francisco Cordié Muñoz^{1*}

Víctor Ramón García Hernández¹

Jorge Rosales García¹

Alexis Álvarez Plasencia¹

Jorge González Gómez¹

¹The Cuban Hospital. Dukhan. Qatar.

*Autor para la correspondencia: Correo electrónico: franciscocm@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: la sepsis es una causa importante de hospitalización con una alta tasa de mortalidad. Se produce en el 1-2 % de todas las hospitalizaciones en los Estados Unidos, afecta al menos a 750 000 personas y con un costo de \$ 17 mil millones por año.

Objetivo: describir el resultado de la implementación del nuevo protocolo para el tratamiento de la sepsis en una unidad de cuidados intensivos.

Métodos: se realizó un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo y comparativo, de dos series de casos con todos los pacientes (110) en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Cubano en Dukhan, Qatar, con diagnóstico de

163

sepsis o shock séptico desde noviembre 2015 a junio 2017. Se dividieron en el grupo A los pacientes con el protocolo habitual y en el B los que recibieron tratamiento según el nuevo protocolo.

Resultados: en el grupo B 42 pacientes (70 %) no llegaron al 90 % de cumplimiento de las medidas (aunque estuvieron por encima del 80 %) y un 30 % cumplieron el 90 % o más ($p= 0,032$). La mayoría de los pacientes fueron egresados vivos (103 para un 93,6 %), independientemente de los protocolos aplicados, pero la mortalidad con el nuevo protocolo fue significativamente menor ya que hubo solo un fallecido en comparación con 6 en el grupo A, $p = 0,027$.

Conclusiones: el cumplimiento del nuevo protocolo de sepsis en Qatar disminuyó significativamente la mortalidad, a pesar de las dificultades para cumplir las directrices en más del 90 %.

DeCS: sepsis; protocolos clínicos.

ABSTRACT

Introduction: sepsis is a major cause of hospitalization with a high mortality rate. It occurs in 1 % to 2 % of all hospitalizations in the United States, affecting at least 750 000 persons with a cost of \$17 billion per year.

Objective: to describe the implementation results of Qatar Sepsis Guideline in the Intensive Care Unit.

Method: an observational descriptive retrospective and comparison study of cases series in 110 patients admitted at the intensive care unit at the Cuban Hospital in Dukhan, Qatar with diagnosis of sepsis and septic shock was done (from November 2015 to June 2017). Results: All patient of the B group were assisted according with the new protocol, 42 patients (70 %) with less than 90 % of compliance of the bundles but they were more than 80 % and 30 % of cases with more than 90 % of compliance of guidelines ($p = 0.032$). On the other hand the majority of patients were discharged alive, independently of the protocols used ($N = 103$) to 93.6 %.

Conclusion: this study demonstrated that the 90 % or more compliance of Qatar Sepsis Guidelines significantly reduces the mortality; although larger series of cases studies are required.

DeCS: sepsis; clinical protocols.

Recibido: 27/10/2018

Aprobado: 6/02/2019

INTRODUCCIÓN

La sepsis es una causa importante de hospitalización con una alta tasa de mortalidad, su reconocimiento precoz y tratamiento oportuno contribuyen a reducir estas cifras. La sepsis es una afección común con un gran impacto en los recursos y el gasto en salud. La incidencia en la Unión Europea se ha estimado en 90,4 casos por cada 100 000 habitantes y la incidencia documentada en todo el mundo es de 1,8 millones anualmente, pero esta cifra refleja bajas tasas de reconocimiento y diagnóstico.⁽¹⁾ Esta enfermedad causa entre 36 000 y 64 000 vidas mórbitas anuales en el Reino Unido, con una tasa de mortalidad del 35 %.

Las directrices internacionales para el tratamiento de la sepsis grave fueron publicadas en 2004 por la Campaña «Sobreviviendo a la Sepsis», en 2010 se publicaron los resultados de su programa de mejoras que mostró que a pesar de una reducción absoluta de mortalidad del 5,4 %, solo se logró la confiabilidad en el cumplimiento del tratamiento en un 31 %.⁽²⁾

La sepsis representa un costo de más de \$ 20 000 millones, 5,2 % de los costos hospitalarios totales de EE.UU. En 2011, el Centro Nacional de Estadísticas de Salud del Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades de EE. UU., informó que el número de personas hospitalizadas con sepsis casi se duplicó entre los años 2000 y 2008, con un aumento de 621 mil a 1,14 millones. El número de ingresos hospitalarios por sepsis después de infecciones asociadas a la asistencia

médica y adquirida en la comunidad aumentó hasta tres veces en la última década;^(3,4) se presentó en 1 %- 2 % de todas las hospitalizaciones en los Estados Unidos y afectaron al menos a 750 000 personas, con un costo de \$ 17 mil millones por año para su tratamiento.⁽²⁾ El número de muertes por sepsis en los EE.UU. aumentó de 154 159 en 2000 a 207 427 en el 2007, y el número de hospitalizados con sepsis ha superado el de pacientes con infarto de miocardio. La sepsis es responsable de más muertes que el cáncer de próstata, el cáncer de mama y el SIDA combinados.⁽⁵⁾

En el año 2010, Jones y colaboradores informaron los resultados de un ensayo aleatorizado que mostró que una terapia dirigida a una meta temprana (en la que se ajustaron líquidos intravenosos, vasopresores, inotrópicos y transfusiones de sangre para alcanzar objetivos hemodinámicos centrales), entre los ensayos que recibieron el protocolo de atención habitual, basado en la medición serial de los niveles séricos de lactato, no fue inferior a un protocolo *Early Goal-Directed Therapy* (EGDT) que utilizó el monitoreo continuo de saturación venosa de oxígeno (ScvO₂). La mortalidad hospitalaria y el uso de líquidos por vía intravenosa, transfusiones de sangre y dobutamina fueron similares a los observados en el ensayo ProCESS.⁽⁶⁾ Otros estudios que han informado beneficios con el uso del protocolo EGDT en adultos, que acuden a los servicios de urgencias con shock séptico, tienen menos valor porque han sido estudios observacionales y abiertos a posibles factores de confusión.^(7,8)

En Qatar, la sepsis es causa frecuente de hospitalización o complicaciones en las unidades de cuidados intensivos (UCI) y se considera uno de los retos más difíciles para la medicina contemporánea. El ministerio de Salud de Qatar, en conjunto con la *Hamad Medical Corporation* (HMC), basado en la últimas recomendaciones de la Campaña «Sobreviviendo a la Sepsis», de 2016,^(5,9) y con una visión integral, de las condiciones sanitarias del país, diseñó un protocolo para el diagnóstico y tratamiento precoz a los pacientes con sepsis grave o shock séptico. Por su importancia, el presente estudio se propuso describir los resultados de la implementación de ese nuevo protocolo para la atención de la sepsis en cuanto a la mortalidad en la UCI.

MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional y descriptivo que incluyó 110 de los 121 pacientes ingresados en la UCI del Hospital Cubano en Qatar, con diagnóstico de sepsis o shock séptico, desde noviembre del año 2015 hasta junio de 2017. Se excluyeron 11 pacientes entre noviembre de 2015 y septiembre de 2016, en los que no se aplicó adecuadamente ninguno de los protocolos establecidos para el tratamiento de la sepsis.

Los pacientes fueron distribuidos en dos grupos: el primer grupo A, incluyó a los ingresados desde noviembre de 2015 hasta agosto de 2016 (los cuales fueron tratados según el protocolo de sepsis antiguo), el segundo grupo B, desde septiembre de 2016 hasta junio de 2017 (los que recibieron tratamiento según el nuevo protocolo de sepsis de Qatar).

La sepsis se definió como una respuesta del organismo a la infección, que causa una disfunción orgánica que pone en peligro la vida, de acuerdo a la valoración de una insuficiencia orgánica secuencial relacionada con la sepsis (SOFA, por sus siglas en inglés) cuando la puntuación fue de 2 puntos o más.

Se puntualizó el shock séptico como una sepsis que resulta en hipoperfusión tisular con hipotensión, que no responde a la administración de fluidos y requiere vasopresores y niveles elevados de lactato (2 mmol/L o más).⁽⁵⁾

Otras variables fueron:

Estadía: tiempo desde la admisión hasta el egreso en UCI, excluido el día del egreso.

Tasa de letalidad por sepsis en la UCI: porcentaje de defunciones causadas por la sepsis en relación al total de pacientes sépticos ingresados en la UCI.

Edad: años cumplidos del paciente.

Sexo: según sexo biológico (masculino y femenino).

Lugar de procedencia al ser admitido en la UCI: departamento de emergencias, salas hospitalarias o quirófano.

El nuevo protocolo para el tratamiento de la sepsis en Qatar está basado en las últimas recomendaciones de la Campaña «Sobreviviendo a la sepsis» o «Sepsis 3» del 2016,⁽⁵⁾ con las modificaciones establecida por la HMC que se basaron fundamentalmente en el diagnóstico y tratamiento precoz de la sepsis. Se aplicaron herramientas como el SOFA rápido (qSOFA)⁽⁸⁾ el Qatar *Early Warning System* (QEWS), la puntuación SOFA y la aplicación de seis medidas básicas de reanimación en la primera hora del contacto con el paciente.

Medidas básicas de conducta evaluadas en la primera hora:

1. Oxigenoterapia.
2. Tomar cultivos de sangre u otros cultivos a consideración del facultativo (así como otros complementarios necesarios como gasometría arterial, leucograma, coagulación y creatinina, entre otros).
3. Medir el lactato sérico.
4. Administración de fluidos intravenoso (cristaloides preferentemente).
5. Tratamiento antibiótico intravenoso empírico (de acuerdo a la política antimicrobiana del hospital).
6. Medición del gasto urinario (como diferencia respecto al paquete de reanimación para la campaña «Sobreviviendo a la sepsis»).

QEWS: (Sistema de alerta temprano) Sistema estandarizado automatizado para el reconocimiento temprano del deterioro clínico de los pacientes, brinda una asistencia especializada urgente, según las necesidades por medio de la re-evaluación clínica o por el equipo de respuesta rápida hospitalaria, utilizado por el personal de enfermería en el triage de los pacientes en el departamento de emergencia.⁽¹⁰⁾

qSOFA: escala de pronóstico de probabilidad de sepsis utilizada en los departamentos de emergencia fundamentalmente, basado en la evaluación de tres parámetros clínicos:

1. Frecuencia respiratoria: 22 o más por minuto
2. Presión arterial sistólica: menor de 100mmHg
3. Alteraciones del estatus mental

(Resultado: valor de dos o más puntos está asociado con mal pronóstico por sepsis.)

SOFA: escala de pronóstico de probabilidad para valoración de la disfunción orgánica asociada a la sepsis, basada en ocho parámetros clínicos de los pacientes (PaO₂, FiO₂, bilirrubina total, plaquetas, creatinina, escala de Glasgow, presión arterial media y administración de drogas vaso-activas).

El cumplimiento del nuevo protocolo se evaluó, de acuerdo con la aplicación de las seis pautas u objetivos establecidos por el protocolo de atención para la sepsis diseñado por HMC, en la primera hora desde que el paciente llega al departamento de emergencia y se realizó el posible diagnóstico de sepsis o shock séptico. Los resultados se dividieron en dos categorías: del 80 – 90 % (los casos en los que se cumplió menos del 80 % del protocolo fueron excluidos) y en mayor del 90 % de cumplimiento. La herramienta de evaluación utilizada fue el cálculo de frecuencias relativas (expresada en porcentos) de las medidas aplicadas a cada paciente. Los datos primarios se obtuvieron de la base de datos para sepsis del hospital (en la UCI). Para describir los grupos se utilizaron frecuencias absolutas y relativas, medidas de tendencia central y dispersión (media y la desviación estándar) y se utilizó el *test* de Ji cuadrado, para la comparación de proporciones, y la prueba t de *student*, para la comparación de medias. Los valores de p menores de 0,05 se consideraron estadísticamente significativos.

RESULTADOS

En este estudio, la edad media de los pacientes fue de 46,6 años (el rango en ambos grupos de estudio fue de 43 a 51), el 84,2 % fueron varones y la estadía media en la UCI fue de 5,3 días. Se observó además que la mayoría de los pacientes ingresados (N = 60) provenían del departamento de emergencia (Tabla 1).

Tabla 1. Distribución de los pacientes de los grupos de estudio según demografía y aspectos epidemiológicos.

Grupos de estudio	Edad	Sexo	Procedencia	Est UCI
	Med ± DS	F: M	DE: S: SO	Med ± DS
(A) Nov 2015 – Ago 2016 (n = 50)	43,1 ± 16,7	10: 51	29: 17: 15	5,13 ± 4,24
(B) Sep 2016 – Jun 2017 (n = 60)	50,1 ± 18,3	9: 51	31: 21: 8	5,58 ± 3,77

DS: desviación estándar; **Med:** media; **F:** femenino; **M:** masculino; **DE:** departamento de emergencia; **S:** sala hospitalaria; **SO:** salón de operaciones.

En la Tabla 2 se aprecia que en el grupo A, con 50 pacientes, el 50 % cumplió el protocolo en un 90 %, o más, de las medidas establecidas. En el grupo B, (sep. 2016 – jun 2017) todos los pacientes fueron asistidos según el nuevo protocolo. Se dividió en 42 (70 %) que no llegaron al 90 % de cumplimiento de las medidas (pero que estuvieron por encima del 80 %) y un 30 % en los que se cumplieron el 90 % o más. Con un nivel de significancia de $p= 0,032$. Lo que demuestra que hubo mayores dificultades en la aplicación total del nuevo protocolo.

Tabla 2. Cumplimiento de los protocolos según grupos estudiados.

Grupos	< 90 %		≥ 90 %	
	No.	%	No.	%
(A) Nov 2015 – Ago 2016 (n = 50)	25	50	25	50
(B) Sep 2016 – Jun 2017 (n = 60)	42	70	18	30

P = 0,032314339 Ji = 6,864488412

El resultado de la evolución de los pacientes se muestra en la Tabla 3. La mayoría de los pacientes fueron egresados vivos, independientemente de los protocolos aplicados, (N=103) para 93,6 %; sin embargo, cuando se analizó la mortalidad se apreció una diferencia significativa a favor del grupo B, con solo 1 fallecido (para 1,7 %) en comparación con el A 10 % (p = 0,027056631).

Tabla 3. Evolución de los pacientes según grupos de estudios.

Grupos	Vivos		Fallecidos	
	No.	%	No.	Letalidad (%)
(A) Nov 2015 – Ago 2016 (n = 50)	44	88,0	6	10
(B) Sep 2016 – Jun 2017 (n = 60)	59	98,3	1	1,7

P = 0,027056631 Ji = 7,21964635

DISCUSIÓN

Según la caracterización epidemiológica y demográfica, los resultados alcanzados no coinciden con estudios similares realizados por Fang Gao y colaboradores,⁽¹¹⁾ en los que la media fue de 69 años de edad y no hubo predominio franco de ningún sexo. Otros estudios muestran datos similares sobre la prevalencia del sexo masculino, pero con mayor edad promedio, con una estadía en la UCI similar y una procedencia predominante del departamento de emergencia.^(12,13) Las diferencias en cuanto a la edad (más jóvenes) y sexo (preponderancia de varones entre los pacientes estudiados), pueden estar influenciadas por ser una muestra pequeña de la población de Qatar cosmopolita, que actualmente cuenta con un porcentaje

mayoritario de empleados masculinos en edad laboral (condición indispensable para alcanzar una residencia temporal en este país).

El cumplimiento del protocolo fue muy similar al informado por otros autores que mostraron resultados sobre la implementación de las guías para el tratamiento de la sepsis, aunque en la mayoría de estos estudios el porcentaje de adherencia en el cumplimiento fue menor que el de esta investigación.^(12,14,15) Es necesario señalar el poco tiempo de implementación que se evaluó en este estudio (solo 10 meses) y que esta condición pudo influir en un menor nivel de actividad en relación a los estudios comparados. Sin embargo, el trabajo sistemático desempeñado por el comité hospitalario de sepsis en cuanto a: divulgación, capacitación, mecanismos de control, evaluación y supervisión establecidos para este fin, también pueden justificar los altos índices de aplicación del protocolo.

Al analizar la adherencia a las pautas del protocolo en los grupos estudiados, se observó que diferentes investigaciones muestran resultados similares, pero no tienen en cuenta los logros en más del 90 % de cumplimiento.^(16,17,18) Estos resultados están basados en la aplicación de diferentes métodos de evaluación y control de la adherencia al protocolo en el hospital de Qatar. Este estudio no fue multicéntrico como en las otras series mencionadas.

Algunas investigaciones de ensayos multicéntricos, realizados en el ámbito de la atención terciaria, mostraron que la reanimación basada en protocolos de tratamiento de pacientes diagnosticados con sepsis o shock séptico en el departamento de emergencia no mejoró los resultados.^(12,13,14)

Massimo Zambon y colaboradores describen que la implementación de las directrices de la Campaña «Sobreviviendo a la sepsis» se asoció con una disminución significativa de la mortalidad;⁽¹⁶⁾ lo cual coincide con el presente estudio en el que a pesar de las facultades para cumplir con más del 90 % de las directrices del nuevo protocolo se logró una reducción significativa de la mortalidad en comparación con el protocolo anterior. Otras investigaciones reflejan que el cumplimiento con el paquete de resucitación para sepsis se asoció con una disminución de la mortalidad y de los días de estancia en la UCI en la población de

estudio.^(19,20,21,22,23) Un metanálisis realizado en el año 2015 demostró que el paquete de resucitación de 6 horas tuvo mayor cumplimiento y efectividad que el paquete de administración de 24 horas, lo que demuestra que los beneficios dependen de la cantidad de intervenciones realizadas dentro de los límites de tiempo.⁽¹⁵⁾

Este estudio está fundamentado en las particularidades del nuevo protocolo de sepsis en Qatar y orienta la realización de las medidas de reanimación precoz en un tiempo menor (una hora), en comparación con el anterior (tres horas). Tomó en consideración los estudios anteriores con estas características de intervenciones y tiempos similares, para establecer comparaciones de los resultados en cuanto a la mortalidad y la estadía en la UCI; se puede decir que el nuevo protocolo, aun con niveles menores de cumplimiento, superó al anterior en los resultados de mortalidad aunque no logró cambios significativos en la estadía.

Este estudio fue anterior a la última revisión de la campaña «Sobreviviendo a la sepsis», que actualmente recomienda la aplicación del paquete de medidas en la primera hora, para contribuir al tratamiento eficiente y la disminución de la mortalidad.⁽²⁴⁾ Para implementar esta nueva estrategia en tiempo y eficiencia se necesitan recursos, tecnología, medios de evaluación y control que garanticen su ejecución, lo que complejiza la completa aplicación del protocolo.

CONCLUSIONES

El cumplimiento del nuevo protocolo para el tratamiento de la sepsis en Qatar disminuyó significativamente la mortalidad. Se requieren de otros estudios más extensos y sistemáticos para una mejor validación.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Abdelaziz H, Khatib M, El Sayed R, Khaled M, Al Anany R, Smidi W, *et al.* Implementation of “CODE SEPSIS” for septic patients at Al Wakra Hospital: A

practice improvement initiative. J Emerg Med Trauma Acute Care [internet]. 2016 Oct. 9 [citado 13 dic. 2017];2016(2):[aprox. 9 p.]. Disponible en:

<https://www.qscience.com/content/journals/10.5339/jemtac.2016.icepq.152>

2. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, *et al.* Surviving Sepsis Campaign Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock. Intensive Care Med. 2004;30:536-55.
3. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 2016;315:801.
4. Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML. Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 2016;315:775.
5. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 2016;315:762.
6. Jones AE, Shapiro NI, Trzeciak S, Arnold RC, Claremont HA, Kline JA. Lactate clearance vs central venous oxygen saturation as goals of early sepsis therapy: a randomized clinical trial. JAMA. 2010;303:739-46.
7. Freund Y, Lemachatti N, Krastinova E. Prognostic Accuracy of Sepsis-3 Criteria for In-Hospital Mortality Among Patients With Suspected Infection Presenting to the Emergency Department. JAMA. 2017;317:301.
8. Haydar S, Spanier M, Weems P. Comparison of QSOFA score and SIRS criteria as screening mechanisms for emergency department sepsis. Am J Emerg Med. 2017;35:1730.
9. Singer M, Deutschman CS, Warren Seymour C, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, *et al.* The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA [internet]. 2016 [citado 13 dic. 2017];315(8):[aprox. 10 p.]. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2492881>
10. Recognition and Management of patient with Sepsis. Qatar: Hamad Medical Corporation POLICY/PROCEDURE; 2016 Nov.

11. Gao F, Melody T, Daniels DF, Giles S, Fox S. The impact of compliance with 6-hour and 24-hour sepsis bundles on hospital mortality in patients with severe sepsis: a prospective observational study. Crit Care [internet]. 2005 Nov. 11 [citado 13 dic. 2017];9:[aprox. 12 p.]. Disponible en:
<https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/cc3909#Introduction>
12. Raith EP, Udy AA, Bailey M. Prognostic Accuracy of the SOFA Score, SIRS Criteria, and qSOFA Score for In-Hospital Mortality Among Adults With Suspected Infection Admitted to the Intensive Care Unit. JAMA. 2017;317:290.
13. Hwang SY, Jo IJ, Lee SU. Low Accuracy of Positive qSOFA Criteria for Predicting 28-Day Mortality in Critically Ill Septic Patients During the Early Period After Emergency Department Presentation. Ann Emerg Med. 2018;71:1.
14. Ron D. Surviving the first hours in sepsis: getting the basics right (an intensivist's perspective). J Antimicrob Chemother [internet]. 2011 Apr. 1 [citado 10 ene. 2017];66(Suppl. 2):[aprox. 13 p.]. Disponible en:
https://academic.oup.com/jac/article/66/suppl_2/ii11/780844
15. Sterling SA, Miller WR, Pryor J, Puskarich MA, Jones AE. The Impact of Timing of Antibiotics on Outcomes in Severe Sepsis and Septic Shock: A Systematic Review and Meta-Analysis. Crit Care Med [internet]. 2015 Sep. [citado 10 ene. 2017];43(9):[aprox. 9 p.]. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4597314/>
16. Zambon M, Ceola M, Almeida-de-Castro R, Gullo A, Vincent JL. Implementation of the Surviving Sepsis Campaign guidelines for severe sepsis and septic shock: We could go faster. J Crit Care [internet]. 2008 Dec. 1 [citado 10 ene. 2017];23(4):[aprox. 6 p.]. Disponible en: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/playContent/1-s2.0-S0883944107001074?returnurl=https:%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0883944107001074%3Fshowall%3Dtrue&referrer=>
17. Kim J, Sungwon N, Young Chul Y, Shin Ok K. Implementing a Sepsis Resuscitation Bundle Improved Clinical Outcome: A Before-and-After Study. Korean J Crit Care Med [internet]. 2014 Nov. 30 [citado 10 ene. 2017];29(4):[aprox. 7 p.].

Disponible en:

<https://www.accjournal.org/journal/view.php?doi=10.4266/kjccm.2014.29.4.250>

18. Schuetz P, Birkhahn R, Sherwin R. Serial Procalcitonin Predicts Mortality in Severe Sepsis Patients: Results From the Multicenter Procalcitonin Monitoring Sepsis (MOSES) Study. *Crit Care Med*. 2017;45:781.

19. Castellanos-Ortega Á, Borja Suberviola L, García-Astudillo MH, Ortiz F, Llorca J, Delgado-Rodríguez M. Impact of the Surviving Sepsis Campaign protocols on hospital length of stay and mortality in septic shock patients: Results of a three-year follow-up quasi-experimental study. *Crit Care Med* [internet]. 2010 Apr. 1 [citado 18 feb. 2017];38(4):[aprox. 8 p.]. Disponible en:

<https://insights.ovid.com/crossref?an=00003246-201004000-00003>

20. Prescott HC, Osterholzer JJ, Langa KM. Late mortality after sepsis: propensity matched cohort study. *BMJ*. 2016;353:i2375.

21. Subhy Alsheikhly A, Alani W, Humadi Alsheikhly MA. Sepsis As A Global Life-Threatening Health care Problem. *J Multidisciplinary Eng Sci Technol (JMEST)*. 2017 Jun.;4(6).

22. Rivers EP, Katranji M, Jaehne KA. Early interventions in severe sepsis and septic shock: a review of the evidence one decade later. *Minerva Anesthesiol*. 2012;78:712-24.

23. Yu H, Chi D, Wang S, Liu B. Effect of early goal-directed therapy on mortality in patients with severe sepsis or septic shock: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open* [internet]. 2016 Mar. 1 [citado 18 feb. 2017];6(3):[aprox. 8 p.].

Disponible en: <https://bmjopen.bmj.com/content/6/3/e008330>

24. Levy MM, Laura E. Evans LE, Rhodes A. The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 Update. *Crit Care Med*. 2018 Jun.;46(6).

Conflicto de intereses

Esta investigación no está sujeta a conflictos de intereses.