



Efecto del incumplimiento de las metas terapéuticas en la mortalidad por choque séptico según la Campaña Sobrevivir a la Sepsis (*Surviving Sepsis Campaign*)

RESUMEN

Antecedentes: existe poca información del cumplimiento de las metas de la Campaña Sobrevivir a la Sepsis (SSC por sus siglas en inglés de *Surviving Sepsis Campaign*) y su efecto en la evolución de los pacientes en hospitales mexicanos.

Objetivo: determinar la manera en la que el incumplimiento del paquete de medidas a las 6 primeras horas afecta la mortalidad hospitalaria en pacientes con choque séptico.

Material y método: estudio retrospectivo, observacional que incluyó los expedientes de 77 pacientes con diagnóstico de choque séptico de las unidades de cuidados críticos del Hospital General Dr. Nicolás San Juan, Toluca, Estado de México. La medición incluyó el cumplimiento del paquete de medidas a las 6 primeras horas y la conservación de la estabilidad entre las horas 7 y 24. Se aplicó análisis del índice de probabilidad (OR) para relacionarlo con la mortalidad tras el incumplimiento o la no conservación de la estabilidad.

Resultados: el promedio de edad fue de 52.8 años, con 50.7% de mujeres. La mortalidad general fue de 32.4%. Las principales causas de infección fueron la abdominal (57.1%) y la torácica (20.7%). El porcentaje de incumplimiento a las 6 horas fue de 40.3%, con mortalidad de 61.2% y un OR sobre la mortalidad de 10.5 (IC 95%: 3.43-32.4; $p < 0.05$). La inestabilidad entre las horas 7 y 24 alcanzó 48.1%, mortalidad de 45.9% y OR de 3.4 (IC 95%: 1.23-9.32; $p = 0.015$).

Conclusiones: el no cumplimiento del paquete de medidas a las 6 horas del tratamiento de la sepsis se asoció con incremento de la mortalidad de 10.5 veces. Incrementar el cumplimiento de estas metas y conservar la estabilidad clínica del paciente entre las horas 7 y 24 de iniciado el tratamiento mejoran la supervivencia en pacientes con sepsis severa y choque séptico.

Palabras clave: choque séptico, guías de tratamiento de la Campaña Sobrevivir a la Sepsis, mortalidad.

Jesús Duarte M,¹ Julio Verduzco P,² J Miguel Jiménez A,⁶ Víctor Lee-Eng C,³ Socorro Romero F,⁷ Rogelio F Espinosa L,⁸ Mari Carmen Jiménez A,⁹ Graciela Sánchez R,⁴ Jesús Calvo C⁵

¹ Jefe de la División de Medicina Interna.

² Médico Internista, adscrito al servicio de Urgencias.

³ Jefe de la Unidad de Cuidados Intermedios.

⁴ Jefe de Enfermeras de la Unidad Pediátrica de Pacientes Quemados.

⁵ Médico Internista.

Hospital General Dr. Nicolás San Juan, Toluca, México.

⁶ Unidad Académica Multidisciplinaria Reynosa Aztlán, UAT, Reynosa, Tamaulipas, México.

⁷ Doctora en Investigación Clínica, Instituto Politécnico Nacional. Coordinación en Investigación en Salud, Delegación México Poniente, IMSS.

⁸ Director Médico del Hospital Central Sur de Alta Especialidad Picacho, PEMEX, México, DF.

⁹ Residente de tercer año de la especialidad de Medicina Interna, Hospital Juárez, México, DF.

Recibido: 16 de agosto 2013

Aceptado: noviembre 2013

Correspondencia

Dr. Jesús Duarte Mote

Hospital General Dr. Nicolás San Juan

Priv. Dr. Nicolás San Juan S/N, Vialidad Alfredo del Mazo y López Portillo

50600 Toluca, Estado de México

hgnsjduarte@yahoo.com.mx

Este artículo debe citarse como:

Duarte MJ, Verduzco PJ, Jiménez AJM, Lee-Eng CV y col. Efecto del incumplimiento de las metas terapéuticas en la mortalidad por choque séptico según la Campaña Sobrevivir a la Sepsis (*Surviving Sepsis Campaign*). Med Int Méx 2014;30:43-50.



Impact of Non-Compliance with Goals Therapeutic in According to the Surviving Sepsis Campaign on Septic Shock Mortality

ABSTRACT

Background: There is a very few information about the compliance with *Surviving Sepsis Campaign (SSC)* care bundles and their impact on patients outcome.

Objective: To determine the rate of compliance with 6-hour care bundle and the impact of the compliance on hospital mortality in patients with septic shock.

Material and method: A retrospective and observational study was performed on 77 patients' clinical records with septic shock in critical care units at General Hospital Dr. Nicolas San Juan, Toluca, Estado de Mexico. We compared the rate of compliance with 6-hour SSC bundle care and the stability conservation between 7 to 24 hours with the hospital mortality between the compliant and the non-compliant groups. We applied odds ratio (OR) estimation to analyze the mortality on non-compliant groups.

Results: The general mortality was 32.4%. Abdominal was the most common source of infection (57.1%) followed by the chest (20.7%). The non-compliant group was 40.3%, and their mortality was 61.2%, with an OR calculated on 10.5 (95% CI 3.43-32.4; $p < 0.05$). The stability between the 7 to 24 hours was not achieved in 48.1%, with a mortality of 45.9% and we found an OR calculated on 3.4 (95% CI 1.23-9.32; $p = 0.015$). An individual analysis showed that when urine output item was not achieved at 6 hours, we estimated an OR on 9.9 (95% CI 1.05-99.66; $p = 0.023$).

Conclusion: Non-compliance with the 6-hours sepsis bundle was associated with a mortality rise and 10.5 more risk to die. The improvement of this sepsis care bundle, and the stability conservation between the 7th to 24th hours can improve survival rates in patients with severe sepsis and septic shock.

Key words: septic shock, Surviving Sepsis Campaign (SSC) care bundles, mortality.

Jesús Duarte M,¹ Julio Verduzco P,² J Miguel Jiménez A,⁶ Víctor Lee-Eng C,³ Socorro Romero F,⁷ Rogelio F Espinosa L,⁸ Mari Carmen Jiménez A,⁹ Graciela Sánchez R,⁴ Jesús Calvo C⁵

¹ Chief of the Department of Internal Medicine.

² Internist adscribed to the Emergency Room.

³ Chief of the Intermediate Care Unit.

⁴ Chief of Nurses of the Pediatric Burned Unit.

⁵ Internist.

Hospital General Dr. Nicolás San Juan, Toluca, México.

⁶ Unidad Académica Multidisciplinaria Reynosa Aztlán, UAT, Reynosa, Tamaulipas, México.

⁷ PhD in Clinical Research, Instituto Politécnico Nacional. Coordinación en Investigación en Salud, Delegación México Poniente, IMSS.

⁸ Medical Director of the Hospital Central Sur de Alta Especialidad Picacho, PEMEX, México, DF.

⁹ Resident of 3rd year of Internal Medicine, Hospital Juárez, México, DF.

Received: August 16, 2013

Accepted: November, 2013

Correspondence to:

Dr. Jesús Duarte Mote
Hospital General Dr. Nicolás San Juan
Priv. Dr. Nicolás San Juan S/N, Vialidad Alfredo del Mazo y López Portillo
50600 Toluca, Estado de México
hgnsjduarte@yahoo.com.mx

This article must be quoted:

Duarte MJ, Verduzco PJ, Jiménez AJM, Lee-Eng CV et al. Efecto del incumplimiento de las metas terapéuticas en la mortalidad por choque séptico según la Campaña Sobrevivir a la Sepsis (*Surviving Sepsis Campaign*). Med Int Méx 2014;30:43-50.



La sepsis severa representa alrededor de 20% de todos los ingresos a las unidades de cuidados intensivos de hospitales de Estados Unidos y es la principal causa de muerte no cardíaca en estas unidades.^{1,2} En un intento de disminuir el índice de mortalidad por sepsis, en 2002 la Campaña Sobrevivir a la Sepsis (SCC por sus siglas en inglés de *Surviving Sepsis Campaign*) desarrolló las guías de tratamiento de la sepsis severa y choque séptico.³ En 2008, se revisaron y actualizaron estas guías de tratamiento. Estas recomendaciones se basan en dos fases de abordaje, las metas de resucitación y las metas de tratamiento de la sepsis, que deben ser completadas en 6 y 24 horas, respectivamente, desde la aparición de la sepsis.³

Muchos estudios realizados en países industrializados han demostrado que la correcta implementación de las guías de manejo de la SSC se asocia con una disminución significativa de la mortalidad.⁴⁻⁷ Sin embargo, pocos estudios han evaluado el efecto del incumplimiento de las metas terapéuticas estipuladas por la SSC en la mortalidad.

En un estudio reciente realizado en 135 unidades de cuidados intensivos de 24 estados de la República Mexicana, se reportó que 27.3% de los ingresos se deben a sepsis, con mortalidad de 30.4%.⁸ En este estudio se encontró que sólo 50% de estas unidades de cuidados intensivos apegaban su tratamiento a las guías terapéuticas de la SSC. Además, se encontró que sólo 60% de las unidades de cuidados intensivos de instituciones privadas y 40% de las unidades de instituciones públicas tienen el conocimiento de las guías terapéuticas de la SSC.⁸

A pesar de la alta mortalidad de los pacientes con sepsis registrados en México, existe poca información del grado de cumplimiento de las metas terapéuticas de la SSC y el efecto en la mortalidad. El objetivo de este estudio es determinar el

efecto en la mortalidad del incumplimiento de las metas establecidas en la guía terapéutica de la SSC en las primeras 6 horas y su mantenimiento entre las horas 7 y 24 de iniciado el tratamiento.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio retrospectivo observacional del registro hospitalario de 144 pacientes adultos (mayores de 16 años), con diagnóstico de choque séptico y con tratamiento con aminas vasoactivas al ingreso a las unidades de cuidados críticos del Hospital General Dr. Nicolás San Juan, Toluca, Estado de México, de agosto de 2008 a julio de 2010. Del análisis se eliminaron los pacientes que antes de su ingreso a las unidades de cuidados críticos tuvieran evidencia de insuficiencia renal crónica, así como los registros hospitalarios con información incompleta para los fines del estudio.

Los datos analizados de los pacientes fueron: edad, sexo, probable origen del estado séptico (quirúrgico o no quirúrgico). Se registró el cumplimiento del paquete de medidas terapéuticas según la Campaña Sobrevivir a la Sepsis (SCC por sus siglas en inglés de *Surviving Sepsis Campaign*), que incluye la presión venosa central (8-12 cm H₂O), la presión arterial media (≥ 65 mmHg), el gasto urinario (≥ 0.5 mL/kg/h), la saturación de sangre venosa central ($\geq 70\%$), el hematócrito ($\geq 30\%$), la glucemia (80 a 150 mg/dL), el inicio temprano de tratamiento antibiótico (en las primeras 6 horas de ingresado el paciente a las unidades de cuidados críticos) y la administración de enoxaparina (inicio de enoxaparina al ingreso a las unidades de cuidados críticos). Todas las variables en conjunto se dicotomizaron para su análisis; se consideraron cumplidas si todas se alcanzaban o incumplidas si una o más no se lograba en un periodo de 1-6 h desde el ingreso del paciente y en un segundo periodo comprendido de 7 a 24 horas después del ingreso si se mantenían las metas

hemodinámicas (presión venosa central, presión arterial media, saturación de sangre venosa central, hematocrito y uremis) y la cifra de glucosa. En ambos periodos se analizó la relación entre el grado de cumplimiento de estas metas terapéuticas y la mortalidad de los pacientes. Finalmente, se analizó el efecto en la mortalidad del cumplimiento de cada una de las metas en los dos periodos mencionados.

Se usó estadística descriptiva, cálculo de OR e intervalos de confianza para las variables nominales dicotómicas. Se usó el programa SPSS versión 17.

RESULTADOS

Se analizó el registro hospitalario de 77 pacientes ingresados a las unidades de cuidados críticos que cumplieron con los criterios de selección. El promedio de edad fue de 52.8 años, límites de 17 y 80 años, 38 (49.3%) eran hombres. El origen de la sepsis se consideró quirúrgico en 63.7% (n=49) y no quirúrgico en 36.3% (n=28). El origen de la sepsis fue abdominal en 57.1% (n=44), torácico en 20.7% (n=16), renal y de las vías urinarias en 12.9% (n=10) y otro en 9% (n=7). Cuadro 1

Cumplimiento en el periodo de 1-6 horas del ingreso

En este periodo, en 59.7% (n=46) se cumplieron las metas terapéuticas y en 40.3% (n=31) no se cumplieron. La mortalidad ocurrió en 61.2% en el grupo no cumplidor y en 13% en el cumplidor; la mortalidad fue 4.6 veces mayor en el primer grupo, con un OR de 10.5 (IC 95 3.43-32.41), $p=0.000009$. La meta terapéutica menos lograda fue alcanzar una presión arterial media adecuada.

En cuanto al análisis de los grupos quirúrgicos y no quirúrgicos el riesgo de mortalidad fue

Cuadro 1. Hallazgos demográficos y clínicos de los 77 pacientes incluidos en el estudio

Edad: promedio (límites)	53 años (17-80)
Género	Masculino 38 (49.3%) Femenino 39 (50.7%)
Sitio de infección:	Abdominal (57.1%) Tórax (20.7%) Vías urinarias (12.9%) Otros (9%)
Tipo de tratamiento	No quirúrgico 28 Quirúrgico 49
Promedio de días de estancia en la unidad de terapia intensiva	11.2
Mortalidad	32.4%

similar. En el grupo de pacientes quirúrgicos el OR fue de 12.3 (IC 95 2.97-51.8), $p=0.0001$ y en el grupo no quirúrgico fue de 13.7 (IC 95 1.40-133.8) $p=0.009$.

Al analizar las diferentes variables, encontramos que las metas menos logradas en orden decreciente en el primer periodo (1 a 6 horas del ingreso) fueron: mantener una adecuada presión arterial media en sólo 48.3%, la saturación de sangre venosa central en 35.4% y el gasto urinario en 32.2% de los pacientes. De éstas el gasto urinario tuvo mayor relación con la mortalidad: OR 9.9 (1.05-99.6), $p=0.02$, seguido de la saturación de sangre venosa central, OR 6.41 (0.67-60.84), $p=0.07$, finalmente la presión arterial media tuvo un OR de 5.14 (1.03-25.6), $p=0.03$. Cuadro 2

Cumplimiento en el periodo de 7-24 horas del ingreso

En este periodo, las metas hemodinámicas se mantuvieron sólo en 51.9% de los pacientes, la mortalidad en el grupo cumplidor fue de 20%, en contraste con el grupo no cumplidor que fue de 45.9%, una mortalidad 2.2 veces superior, con OR de 3.4 (1.23-9.32), $p=0.015$.



Asimismo, con respecto al mantenimiento de las metas en el segundo periodo (6-24 horas del ingreso), la saturación venosa central de oxígeno no se conservó en 67.5%, la glucemia no se conservó en 35.1% y el gasto urinario no se mantuvo en 29.7%. De nuevo, el factor con mayor relación con la mortalidad fue el gasto urinario con un OR de 27.1 (2.9-252), $p=0.0003$, la saturación venosa central de oxígeno tuvo un OR de 7.5 (1.34-41.7), $p=0.013$, para la glucemia el resultado no fue significativo. Cuadro 3

La mortalidad en el grupo no cumplidor en las primeras 6 horas de tratamiento tuvo un OR de 10.5 (IC 95 3.4-32.4), $p=0.00009$; en el periodo de 7 a 24 horas el OR fue de 3.74 (IC 95 1.24-9.32), $p=0.015$. Figura 1

DISCUSIÓN

El porcentaje de cumplimiento de las metas terapéuticas de la Campaña Sobrevivir a la Sepsis

(SCC por sus siglas en inglés de *Surviving Sepsis Campaign*) en las 6 primeras horas del ingreso del paciente a la unidad de cuidados críticos fue de sólo 59.7%. Esta cifra, sin embargo, es más alta que la reportada para el cumplimiento de otras guías terapéuticas, como las metas alcanzadas en el tratamiento del infarto agudo de miocardio con elevación del ST, donde el cumplimiento es de sólo 44%, o el 26% de cumplimiento de las guías de tratamiento de la enfermedad vascular cerebral isquémica.⁹ Si bien el porcentaje de cumplimiento de las metas de la SSC no es tan bajo, debería ser mayor, esto explica, en parte, la mortalidad tan alta reportada por choque séptico.

Desde las publicaciones de Rivers,^{10,11} donde por primera vez se implementó el tratamiento del choque séptico basado en metas terapéuticas, se ha demostrado disminución de la mortalidad cuando se logran estas metas; sin embargo, pese a la extensa difusión de este esquema

Cuadro 2. Metas de tratamiento no cumplidas a las 6 horas de iniciado el tratamiento asociadas con incremento de la mortalidad

Variable	OR	Intervalo de confianza 95% (p)	No cumplidas (%)	Mortalidad (%)
Presión venosa central	1.38	0.27-7.03 (p= 0.69)	29	66.6
Tensión arterial media	5.14	1.03-25.60 (p=0.038)	48.3	80
Gasto urinario	9.90	1.05-92.66 (p=0.023)	32.2	90
Saturación venosa central de oxígeno	6.41	0.67-60.84 (p=0.07)	35.4	63.6
Hematócrito	-	-	12.9	100
Glucemia	2.70	0.55-13.19 (p=0.21)	(38.7)	75

Cuadro 3. Metas de tratamiento no cumplidas en el periodo de 7-24 horas del ingreso y su relación con la mortalidad

Variable	OR	Intervalo de confianza al 95% (p)	No cumplimiento (%)	Mortalidad (%)
Presión venosa central	4.90	0.83-28.7 (p=0.062)	21.6	75
Tensión arterial media	3.96	0.83-18.91 (p=0.07)	27	70
Gasto urinario	27.14	2.9-252.6 (p=0.0003)	19.7	90.9
Saturación venosa central de oxígeno	7.50	1.3-41.7 (p=0.013)	67.5	60
Hematócrito	1.92	0.28-13.16 (p=0.49)	13.5	60
Glucemia	0.62	0.15-2.47 (p=0.5)	35.1	38.4

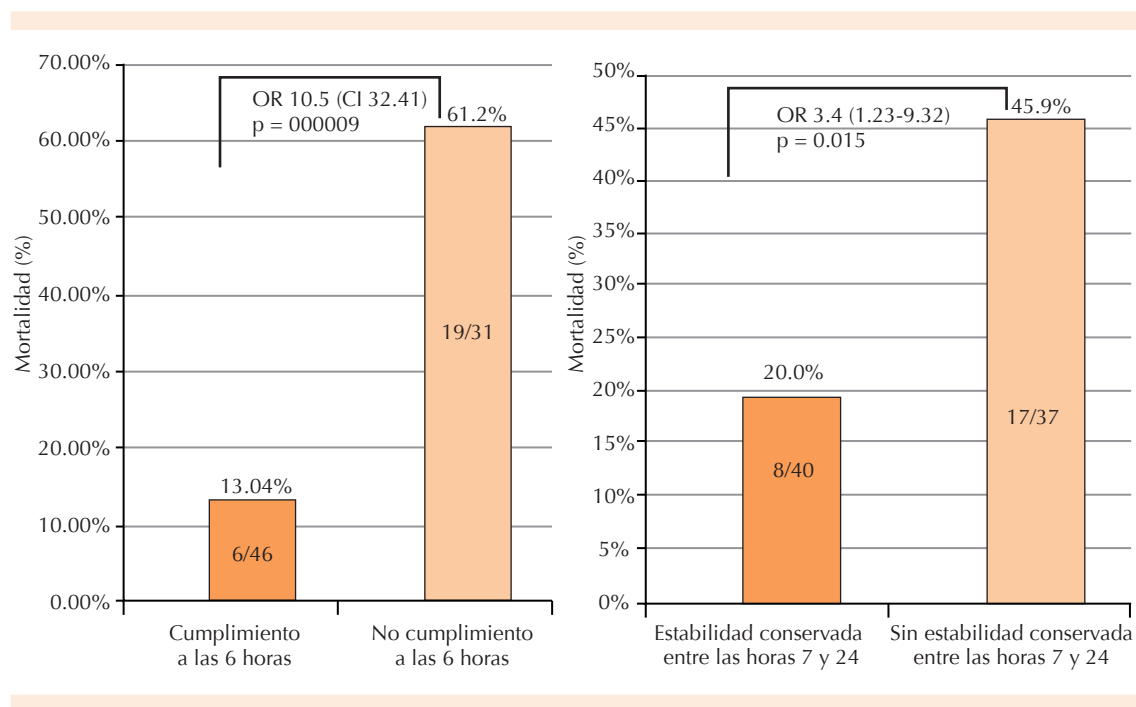


Figura 1. Comparación de la mortalidad entre grupos a las 6 horas y en el lapso de 7 a 24 horas de iniciado el tratamiento.

terapéutico, su conocimiento, según el estudio de Carrillo Esper,¹² es de sólo 60% en hospitales privados y de 40% en los públicos, pero el apego terapéutico de estas metas sólo se logra en 50%.

Asimismo, Gao y colaboradores,¹³ en 2005, reportaron una mortalidad de 36%, similar a la que encontramos en este estudio (32%); sin embargo, su estudio fue prospectivo, además, investigó las concentraciones de lactato, en este estudio esto no fue posible debido a los problemas técnicos de nuestro laboratorio; sin embargo, de forma indirecta (aunque tardía) la uremis refleja el estado perfusorio sistémico del paciente, lo que explica la importancia con respecto a la mortalidad de no alcanzar o mantener esta meta.

La falta de cumplimiento de las metas terapéuticas de la SSC en las primeras 6 horas de ingresado el paciente a una unidad de cuidados

intensivos incrementa la mortalidad de forma alarmante.¹⁴ Esto puede deberse a la gravedad misma del proceso. Este estudio encontró un incremento de la mortalidad de 10 veces, y aunque no se clasificó la gravedad del paciente por falta de información en los registros hospitalarios, por las políticas de las unidades de cuidados intensivos de este hospital basadas en la gravedad y recuperabilidad de los pacientes aptos para ingresar a las unidades, es posible suponer un estado clínico similar de la población analizada.

La mortalidad debida a todos los estados de choque, incluido el de origen séptico, se relaciona directamente con la incapacidad terapéutica de mantener índices de perfusión y oxigenación sistémicos adecuados.¹⁵ Las metas terapéuticas de la SSC se basan en este principio. La incapacidad de mantener la uremis en este estudio se relacionó de manera más importante con la



mortalidad, la saturación venosa de oxígeno no fue tan constante en este aspecto. Esto es importante, pues la medición de la uresis es un proceso relativamente inocuo que se hace de manera constante y al lado de la cama del paciente, incluso, es un parámetro objetivo que permite cambios terapéuticos dinámicos, además de su bajo costo.

Para las unidades de cuidados críticos de hospitales como el nuestro, donde no se cuenta con toda la tecnológica necesaria, la uresis y su mantenimiento en cifras que cumplan los criterios terapéuticos es una excelente opción de vigilancia.

La mortalidad no fue tan importante en el segundo periodo de evaluación (6-24 horas) que resultó 4.7 veces mayor en el grupo no cumplidor de las metas terapéuticas, lo que denota la importancia del tiempo en el tratamiento del choque séptico, las primeras horas son fundamentales. En este periodo la uresis se relacionó aún más con la mortalidad, lo que confirma su importancia en el tratamiento y vigilancia de los pacientes con choque séptico.

Se infiere que a medida que los pacientes pasen más horas con hipoperfusión tisular, se alterarán funciones vitales en el endotelio vascular y, en consecuencia, se alterarán funciones orgánicas vitales en grado variable.¹⁶ De esta manera, se concluye que resulta indispensable alcanzar la estabilidad lo más pronto posible, las 6 primeras horas son el tiempo ideal para reducir la mortalidad.

CONCLUSIONES

Este estudio sugiere que la uresis, como dato de perfusión sistémica, es adecuada para la vigilancia de los pacientes. Se concluye que cuando en un paciente no es posible lograr la meta terapéutica indicada por la Campaña So-

brevivir a la Sepsis (SCC por sus siglas en inglés de *Surviving Sepsis Campaign*), la mortalidad se incrementa de manera importante. El bajo costo y las complicaciones relativamente menores que conlleva la vigilancia de la uresis la hacen muy atractiva desde el punto de vista de vigilancia terapéutica del paciente con choque séptico. Además, sugiere indirectamente que el estado hemodinámico del paciente se encuentra relativamente compensado, es indudable que la tecnología actual para la vigilancia invasiva ha demostrado superioridad en objetividad y en la interpretación del estado clínico del paciente con choque séptico en relación con los parámetros meramente clínicos; sin embargo, uno de los problemas más importantes, sobre todo en países en vías de desarrollo, es precisamente la falta de tecnología de punta en muchos hospitales, por lo que el conocimiento y divulgación de las metas terapéuticas del choque séptico según la SCC son fundamentales y conseguir y mantener estos parámetros terapéuticos disminuirán la mortalidad actual del choque séptico. Hacemos hincapié en lo primordial del gasto urinario como marcador indirecto de perfusión sistémica como una manera barata y relativamente inocua de vigilar las acciones terapéuticas realizadas en pacientes con choque séptico.

El que este estudio sea observacional tiene limitantes naturales. Así, no es posible determinar de manera clara los motivos por los que fue imposible lograr algunas metas deseadas (o mantener la estabilidad alcanzada) en algunos pacientes de la muestra. Por tanto, no es posible incidir directamente en estos motivos para intentar modificarlos. Sin embargo, conocer claramente la importancia que tiene en la mortalidad cada una de las metas ayudará a aplicar todas las medidas posibles para cumplirlas a fin de abatir la mortalidad. Éste es el caso de la meta concerniente al gasto urinario, cuyo incumplimiento modifica notoriamente la posibilidad de muerte de un paciente.

REFERENCIAS

1. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003;31:1250-1256.
2. Members of American Collage of Chest Physicians/ Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for de use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992;20:864-74.
3. Angus DC et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: Analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001;29:1303.
4. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, et al. Surviving Sepsis Campaign Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock. *Crit Care Med* 2008;36:296-327.
5. Vincent JL, Sakr Y, Sprug CL. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med* 2006;34:344-353.
6. Padkin A, Goldfrad C, Brady AR. Epidemiology of severe sepsis occurring in the first 24 hrs in intensive care units in England, Wales, and Northern Ireland. *Crit Care Med* 2003;31:2332-2338.
7. Carrillo-Esper R, Carrillo-Córdova J, Carrillo-Córdova L. Estudio epidemiológico de la sepsis en unidades de terapia intensiva mexicanas. *Cir Ciruj* 2009;77:301-308.
8. Cabrera-Rayó A, Laguna-Hernández G, López-Huerta G, Villagómez-Ortiz A y col. Mecanismos patogénicos en sepsis y choque séptico. *Med Int Mex* 2008;24:38-42.
9. Vikman S, Airaksinen KE, Tierala I, Peuhkurinen K, et al. Improved adherence to practice guidelines yields better outcome in high-risk patients with acute coronary syndrome without ST elevation: findings from nationwide FINACS studies. *J Intern Med* 2008;256:316-323
10. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001;345:1368-1377.
11. Rivers EP, Coba V, Visbal A, Whitmill M, Amponsah D. Management of sepsis: early resuscitation. *Clin Chest Med* 2008;29:689-704.
12. Carrillo-Esper R, Carrillo-Córdova J, Carrillo-Córdova L. Estudio epidemiológico de la sepsis en unidades de terapia intensiva mexicanas. *Cir Ciruj* 2009;77:301-308.
13. Gao F, Melody T, Daniels D, 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* 2005;9:764-770.
14. Balk RA. Pathogenesis and management of multiple organ dysfunction or failure in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Clin* 2000;16:337-352.
15. Cerik H, Sacha Z. The endothelium in sepsis: source of and a target for inflammation. *Crit Care Med* 2001;29:S21-S27.
16. Varpula M, Tallgren M, Saukkonen K, et al. Hemodynamic variables related to outcome in septic shock. *Intensive Care Med* 2005;31:1066-1071.