



**Universidad
Norbert Wiener**

**UNIVERSIDAD PRIVADA NORBERT WIENER
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA ACADÉMICO PROFESIONAL DE ENFERMERÍA
PROGRAMA DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN CUIDADO ENFERMERO EN
EMERGENCIAS Y DESASTRES**

**EFFECTIVIDAD DE LA TERAPIA TEMPRANA DIRIGIDA HACIA EL
OBJETIVO COMPARADO CON LA ATENCIÓN HABITUAL PARA DISMINUIR
LA MORTALIDAD EN PACIENTES CON SEPSIS GRAVE EN UNIDADES
CRÍTICAS**

**TRABAJO ACADÉMICO PARA OPTAR EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
CUIDADO ENFERMERO EN EMERGENCIAS Y DESASTRES**

PRESENTADO POR:

**JÁUREGUI MENDOZA, JAVIER ENRIQUE
MÉNDEZ ALTAMIRANO, IRAIDA**

ASESOR:

Mg. BONILLA ASALDE, CESAR ANTONIO

LIMA - PERÚ

2019

DEDICATORIA

Dedicamos la presente investigación a nuestros padres y pacientes quienes son la inspiración para continuar en este proceso de crecimiento profesional.

AGRADECIMIENTO

Nuestro agradecimiento a Dios por ser la fuente inspiradora para seguir adelante y a nuestros docentes por guiarnos a lo largo de este camino profesional.

Asesor: Mg. Cesar Antonio Bonilla Asalde

JURADO

Presidente: Mg. Ávila Vargas-Machuca, Jeannette Giselle

Secretario: Mg. Pretell Aguilar, Rosa Maria

Vocal: Mg. Angulo Angulo, Erika Melissa

ÍNDICE

Portada	i
Página en blanco	ii
Dedicatoria	iii
Agradecimiento	iv
Asesor(a) de trabajo académico	v
Jurado	vi
Índice	vii
Índice de tablas	ix
Resumen	x
Abstract	xi

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

1.1. Planteamiento del Problema	1
1.2. Formulación del problema	4
1.3. Objetivo	4

CAPÍTULO II: MATERIALES Y MÉTODOS

2.1 Diseño de estudio	7
2.2 Población y muestra	7
2.3 Procedimiento de recolección de datos	8
2.4 Técnica de análisis	8
2.5 Aspectos éticos	9

CAPÍTULO III RESULTADOS

3.1 Tablas 1	11
3.2 Tabla 2	21
CAPÍTULO IV DISCUSIÓN	
4.1 Discusión	23
CAPÍTULO V CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	
5.1 Conclusiones	27
5.2 Recomendaciones	27
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	28

		Pág.
Tabla 1:	Estudios sobre la efectividad de la terapia temprana dirigida hacia el objetivo comparado con la atención habitual para disminuir la mortalidad en pacientes con sepsis grave en unidades críticas	11
Tabla 2	Resumen de estudios sobre la efectividad de la terapia temprana dirigida hacia el objetivo comparado con la atención habitual para disminuir la mortalidad en pacientes con sepsis grave en unidades críticas	21

RESUMEN

Objetivo: Sistematizar las evidencias sobre la efectividad de la terapia temprana dirigida hacia el objetivo comparado con la atención habitual para disminuir la mortalidad en pacientes con sepsis grave en unidades críticas. **Material y Métodos:** Es una revisión sistemática retrospectiva y observacional de tipo cuantitativa, sujetos a análisis crítico, empleando el sistema de evaluación Grade para establecer el nivel de evidencia, localizados en la posterior base de datos: Sciencedirect, PubMed, Researchgate, Epistemonikos y Scielo. De los 10 artículos seleccionados y revisados sistemáticamente, el 100 % es de alta calidad como se describe a continuación: el 90% (n= 9/10) son metanálisis, el 10 % (n= 1/10) es revisión sistemática. Los resultados adquiridos de la revisión sistemática ejecutada en la vigente investigación son de los países de China (60%), seguida de Italia (10%), Irán (10%), Corea (10%) y Estados Unidos (10%). **Resultados:** De esta manera, de las evidencias halladas, el 70% (n=7/10) señalan que la terapia temprana dirigida a objetivos es más eficaz que la atención habitual para disminuir la mortalidad en pacientes con sepsis grave en unidades críticas. El 30% (n=3/10) señalan que la terapia temprana dirigida a objetivos no es más eficaz que la atención habitual para disminuir la mortalidad en pacientes con sepsis grave en unidades críticas. **Conclusión:** En total se evidencia que 7 de los 10 artículos revisados sobre la terapia temprana dirigida hacia el objetivo es efectiva para disminuir la mortalidad en pacientes con sepsis grave en unidades críticas.

Por otro lado 3 de los 10 artículos revisados se evidencia que terapia temprana dirigida hacia el objetivo no es efectiva para disminuir la mortalidad en pacientes con sepsis grave en unidades críticas.

Palabras clave: “Efectividad”, “Tratamiento Precoz Dirigido por Objetivos”, “Sepsis”

ABSTRACT

Objective: To systematize the evidence on the effectiveness of early therapy directed towards the objective compared with the usual care to reduce mortality in patients with severe sepsis in critical units. **Material and methods:** It is a retrospective and observational systematic review of quantitative type, subject to critical analysis, using the Grade evaluation system to establish the level of evidence, located in the later databases: Sciencedirect, PubMed, Researchgate, Epistemonikos, Scielo. Of the 10 selected articles systematically reviewed being 100% high quality as described below: 90% (n = 9/10) are meta-analyses, 10% (n = 1/10) is systematic review. According to the results obtained from the systematic review carried out in the current investigation of the countries of China (60%), followed by Italy (10%), Iran (10%) and Korea (10%) and the United States (10%). **Results:** In this way, the evidence found, 70% (n = 7/10) indicate that early therapy targeting is more effective than usual care to reduce mortality in patients with severe sepsis in critical units. 30% (n = 3/10) point out that early target therapy is no more effective than usual care for reducing mortality in patients with severe sepsis in critical units. **Conclusion:** Early target therapy is more effective than usual care for reducing mortality in patients with severe sepsis in critical units. In total, 7 of the 10 articles reviewed show that early targeted therapy is effective in reducing mortality in patients with severe sepsis in critical units. On the other hand, 3 of the 10 articles reviewed show that early targeted therapy is not effective in reducing mortality in patients with severe sepsis in critical units

Key words: "effectiveness", "objective-directed early treatment", "Sepsis"

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

1.1 Planteamiento del problema

Se define a la sepsis como un síndrome orgánico de enorme mortalidad inducido por una respuesta desreguladora del huésped frente al proceso infeccioso que puede dañar los tejidos y órganos propios llegando a producir consecuencias letales, como una hipotensión refractaria a los fluidos, trastornos circulatorios y celulares/metabólicos asociados (shock séptico) y disfunción orgánica (sepsis grave) (1).

En estos últimos años se han reportado un incremento considerable de la incidencia de esta patología. Esto puede estar relacionado al aumento y uso de tratamientos con inmunosupresores y citotóxicos, procesos infecciosos

por patógenos resistentes a la antibioterapia y/o al uso habitual de instrumentos invasivos como catéteres intravenosos, la cirugía y hospitalizaciones recientes. Los pacientes que tienen mayor riesgo de desarrollar sepsis son los de edad avanzada esto significa que aquellos mayores de 65 años son treces veces más predispuestos para presentar sepsis y poseen dos veces mayor mortalidad por esta causa, esto indistintamente del sexo, raza, la gravedad de la patología o la presencia de una o más enfermedades (2,3).

Los criterios sugeridos por la Surviving Sepsis Campaign para considerar una sepsis severa son la disminución de la presión arterial inducida por sepsis (presión arterial sistólica menor a 90 mmHg, presión arterial media menor a 60 mmHg o una caída mayor a 40 mmHg de la presión sistólica), el Lactato sobre el límite superior sérico, una diuresis $< 0,5$ ml/kg/h por más de 2 h pese a que se realice una apropiada reanimación con líquidos, una creatinina $> 2,0$ mg/dl, el índice de Kirby o $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 250$ sin presencia de neumonía, plaquetopenia < 100.000 / ul, INR $> 1,5$ y una bilirrubina > 2 mg/dl (4).

A nivel mundial se estima que de 56 a 91 por cada 100 000 adultos padecen shock séptico y sepsis grave anualmente. Los individuos afectados poseen un elevado riesgo de mortalidad reportada que oscila entre el 30% y el 50%, incluso alcanzando hasta el 80% cuando el shock está presente. En los Estados Unidos anualmente se reporta de 300 casos por cada 100,000 personas. A pesar de los esfuerzos para mejorar su manejo, la sepsis sigue siendo la décima causa de muerte, con una mortalidad asociada del 20% al 50% (5,6).

De acuerdo a la OMS (7) al año, cerca de 31 millones de personas sufren un cuadro de sepsis, y se estima que unos 6 millones de personas mueren a causa de este a pesar de que la mayoría de ellas se pueden prevenir. Según la Global Sepsis Alliance (8), más de 3,4 millones de personas desarrollan sepsis en la región europea y de ellas, 700.000 no sobreviven. Además, un tercio adicional de los supervivientes muere el año siguiente y muchos sufren secuelas de por vida como problemas físicos, psicológicos y cognitivos. Por esta razón, la OMS en coordinación con las oficinas regionales, los estados miembros y varios programas están trabajando sobre las repercusiones de la sepsis en la salud de la población, y están proporcionando orientación y apoyo para la prevención de la sepsis, su diagnóstico temprano y manejo clínico apropiado para abordar la sepsis integralmente.

En el Perú, la sepsis tiene una prevalencia y mortalidad elevada, que actualmente pudiera considerarse una enfermedad emergente, estimándose que el riesgo a desarrollar esta enfermedad anualmente es de 200 a 300 casos por 100 000 habitantes. Del total de pacientes con sepsis se sabe que aproximadamente el 9% progresan a esta condición severa y el 3% a shock séptico; calculándose además la muerte por esta causa que oscila entre 28 y 56% (9).

Se ha demostrado que tiene sentido tratar a los pacientes de manera urgente e instituir terapias que puedan prevenir la enfermedad, porque la progresión de la sepsis depende del tiempo y merece llamarse aquí "tiempo es vida" ya que compromete a más de un órgano incrementado así la mortalidad. Por ello, uno de los avances en el siglo XXI sobre la sepsis y su manejo fue el trabajo realizado por Rivers y sus colaboradores (10) que fue la llamada terapia temprana dirigida a un objetivo.

El manejo inicial de la sepsis comprende las maniobras elementales de reanimación en forma inmediata con la administración de oxigenoterapia, la administración de antibioterapia, así como el control del punto de partida de la infección. En forma paralela se debe la administración de vasopresores e inotrópicos., transfusión de paquetes globulares y el soporte ventilatorio. Estas medidas no solamente están proyectadas a garantizar la mayor hemodinámia sino a la estabilización de la perfusión especialmente. Este conjunto de medidas aplicadas de manera estandarizada se conoce como terapia temprana dirigida por objetivos (11,12).

La terapia temprana dirigida por objetivos incluye la inserción venosa central, la monitorización continua de la presión venosa central y la SatO_2 ; aquellos individuos que no alcanzaban una presión arterial media (PAM) mayor a 65 mmHg posterior a la administración de cristaloides, se comenzaría con vasopresores y a los individuos que poseen una $\text{SatO}_2 < 70\%$ se les transfundiría dos unidades de paquetes globulares para conseguir el 30% de hematocrito. En el protocolo de tratamiento estándar tenía como meta una presión venosa central de 8-10 mm Hg, PAM de 65-90 mmHg y diuresis de 0,5 ml/ kg/hora a través de infusiones de vasopresores, coloides o cristaloides (13,14).

El profesional de enfermería en el proceso de activación del código sepsis tiene una importancia relevante en la patología, ya que está inmersa directamente en la temprana identificación de los signos de prevención de sepsis, en el tratamiento y en la monitorización continua durante toda la enfermedad. Es fundamental que tenga conocimiento de las recientes directrices basadas en la evidencia y poner en práctica de acuerdo a las Guías Internacionales del Código Sepsis (15).

Es por esta razón; que la enfermera que se desempeña en las unidades críticas, forma parte sustancial y su acción es decisiva para la prevenir este proceso, este profesional que trabaja ininterrumpidamente, se transforma en el líder del cuidado, ejecutando intervenciones no farmacológicas y formativas, con la finalidad de minimizar los índices de la mortalidad en individuos que presentan sepsis severa y/o shock séptico.

La presente investigación nos permitirá incrementar la competencia dentro del área crítica, teniendo como finalidad valorar sobre la efectividad de la Terapia temprana dirigida a objetivos para disminuir la mortalidad en pacientes con Sepsis grave en unidades críticas y estandarizar para su apropiada ejecución; por tal motivo es esencial el análisis de la siguiente revisión sistemática.

1.2. Formulación de la pregunta

La interrogante enunciada en la revisión sistemática se estableció con el método PICO y se representó de esta manera:

P = Paciente/ Problema	I = Intervención	C= Intervención de Comparación	O = Outcome Resultados
Pacientes con sepsis grave en unidades críticas	Terapia temprana dirigida a objetivos	Atención habitual	Efectividad para disminuir la mortalidad

¿Cuál es la efectividad de efectividad de la terapia temprana dirigida hacia el objetivo comparado con la atención habitual para disminuir la mortalidad en pacientes con sepsis grave en unidades críticas?

1.3. Objetivo

Sistematizar las evidencias sobre la efectividad de la terapia temprana dirigida hacia el objetivo comparado con la atención habitual para disminuir la mortalidad en pacientes con sepsis grave en unidades críticas

CAPÍTULO II: MATERIALES Y METODOS

2.1 Diseño de estudio:

La revisión sistemática es una forma de estudio que reúne y provee una síntesis acerca de un tema determinado encaminado a contestar a una interrogante de investigación; se deben ejecutar en conformidad a un diseño ya establecido. Resume los productos de los estudios conseguidos y meticulosamente diseñados proporcionando un relevante grado de evidencia acerca de la efectividad de las participaciones en la temática sanitaria (16).

2.2 Población y Muestra

Se revisaron 39 artículos y se tomó una población que consta de una revisión sistemática de 10 artículos científicos perteneciente a la bases de datos científicos de Sciencedirect, PubMed, Epistemonikos, Researchgate,

Scielo y que corresponden a artículos en idioma español, chino, italiano, inglés y coreano.

2.3 Procedimiento de recolección de datos

La recopilación de la información en los artículos de la revisión sistemática son de procedencia internacional y sostuvieron como temática esencial la efectividad de la terapia temprana dirigida hacia el objetivo comparado con la atención habitual para disminuir la mortalidad en pacientes con sepsis grave en unidades críticas; del compendio de los artículos que se hallaron, se incorporaron los de mayor relevancia y cuyo sistema grade muestra el nivel de evidencia alta y se descartaron aquellas que no cumplen parámetros de nivel alto. Se realizó la investigación condicionalmente se tuviera disposición al texto totalmente de la evidencia científica.

El algoritmo usado para la pesquisa fue:

Efectividad AND Tratamiento Precoz Dirigido por Objetivos AND sepsis
Efectividad OR sepsis OR Tratamiento Precoz Dirigido por Objetivos
Tratamiento Precoz Dirigido por Objetivos AND Efectividad
Efectividad OR sepsis

Bases de Datos: Sciencedirect, PubMed, Epistemonikos, Researchgate, Scielo

2.4 Técnica de análisis

La revisión sistemática se encuentra estructurado bajo la confección de las tablas de resumen (Tabla N° 1 y 2) con la información importante en forma individualizada de la evidencias elegidas, analizando particularmente los artículos para su comparación en las características coincidentes y en las que presenta divergencia. La revisión sistemática representa un material fundamental para simplificar la información científica disponible, aumentar la veracidad de los productos de los estudios y reconocer los sectores donde se requiera ejecutar una investigación. La fuerza de las

recomendaciones se respalda en una variedad de elementos como son el equilibrio entre los valores, preferencias, riesgos y beneficios de profesionales y pacientes.

2.5 Aspectos éticos

La apreciación crítica de las evidencias científicas investigadas, están en conformidad a los preceptos técnicos de aspectos éticos de las ciencias de la vida en la investigación, corroborando individualmente que se cumplan los principios de ética en su realización. Dicha investigación debe incidir en la efectividad veraz de la recopilación de evidencia, en las diversas bases de información a una escala global.

CAPÍTULO III: RESULTADOS

3.1 Tabla 1: Tabla de estudios sobre la efectividad de la terapia temprana dirigida hacia el objetivo comparado con la atención habitual para disminuir la mortalidad en pacientes con sepsis grave en unidades críticas

DATOS DE LA PUBLICACIÓN

1. Autor	Año	Nombre de la Investigación	Revista donde se ubica la Publicación	Volumen y Número
Rusconi A, Bossi I, Lampard J, Száva K, Bellone A, Lang E	2015	Early goal-directed therapy versus usual care in the treatment of severe sepsis and septic shock: a systematic review and meta-analysis (17).	Internal and emergency medicine https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25982917 Italia	Volumen 10 Número 6

CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

Diseño de Investigación	Población y Muestra	Aspectos ético	Resultados	Conclusión
Metaanálisis	Población: 3551 estudios Muestra: 17 estudios	No corresponde	La mortalidad hospitalaria no difirió entre los dos grupos de tratamiento (RR 0,93; IC del 95%: 0,77-1,11; p = 0,42), aunque se observó una heterogeneidad moderada entre los estudios (I (2) = 48%). Se analizó una inclinación no significativa a la disminución de la mortalidad a los 60 días en el grupo de terapia temprana dirigida hacia el objetivo (RR 0,93; IC del 95%: 0,82-1,05, P = 0,22, I (2) = 24%). La heterogeneidad entre los ensayos excluye una conclusión definitiva sobre la utilidad de la terapia temprana dirigida hacia el objetivo en la sepsis grave	La terapia temprana dirigida hacia el objetivo presento una inclinación a la disminución de la mortalidad a los 60 días comparado con la atención habitual pero con una tendencia no muy significativa.

DATOS DE LA PUBLICACIÓN

2. Autor	Año	Nombre de la Investigación	Revista donde se ubica la Publicación	Volumen y Número
Lu Y, Zhang H, Teng F, Xia W, Sun G, Wen A	2016	Early Goal-Directed Therapy in Severe Sepsis and Septic Shock: A Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis of Randomized Controlled Trials (19).	Journal of intensive care medicine https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27756870 China	Volumen 33 Número 5

CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

Diseño de Investigación	Población y Muestra	Aspectos ético	Resultados	Conclusión
Metanálisis	Población: 1500 estudios Muestra: 13 estudios	No corresponde	La terapia temprana apuntada hacia el objetivo se asoció con una disminución de la mortalidad (cociente de riesgo [RR]: 0,87; IC del 95%: 0,77 a 0,98; 4664 pacientes, 8 ensayos; la calidad de la evidencia fue de evaluación moderada (GRADE) en comparación con la atención habitual. Los pacientes asignados a la terapia temprana dirigida hacia el objetivo recibieron más líquido intravenoso, transfusión de eritrocitos, infusión de vasopresores y uso de dobutamina en las primeras 6 horas que los asignados a la atención habitual (todos los valores de $p < .00001$).	La terapia temprana dirigida hacia el objetivo se relacionó con una reducción de la mortalidad en comparación con la atención habitual.

DATOS DE LA PUBLICACIÓN

3. Autor	Año	Nombre de la Investigación	Revista donde se ubica la Publicación	Volumen y Número
Liu B , Ding X , Yang J	2016	Effect of early goal directed therapy in the treatment of severe sepsis and/or septic shock (20).	Current medical research and opinión https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27348416 China	Volumen 32 Número 11

CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

Diseño de Investigación	Población y Muestra	Aspectos ético	Resultados	Conclusión
Metanálisis	Población: 1453 estudios Muestra: 19 estudios	No corresponde	Se incluyeron en el análisis siete ECA y doce estudios prospectivos con 3502 terapias tempranas dirigidas hacia el objetivo y 3791 participantes de atención habitual. La mortalidad por todas las causas se analizó en esos estudios y los resultados mostraron que la terapia temprana dirigida hacia el objetivo podría reducir la mortalidad general en comparación con el grupo de atención habitual. Solo hubo baja heterogeneidad entre estos resultados del estudio (P = 0.02, I2 = 44%).	La terapia temprana dirigida hacia el objetivo redujo significativamente la mortalidad en pacientes con sepsis grave y / o shock séptico en comparación con el grupo de atención habitual.

DATOS DE LA PUBLICACIÓN

4. Autor	Año	Nombre de la Investigación	Revista donde se ubica la Publicación	Volumen y Número
Chelkeba L, Ahmadi A, Abdollahi M , Najafi A, Mojtahedzadeh M	2015	Early goal-directed therapy reduces mortality in adult patients with severe sepsis and septic shock: Systematic review and meta-analysis (21).	Indian journal of critical care medicine https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26180433 Irán	Volumen 19 Número 7

CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

Diseño de Investigación	Población y Muestra	Aspectos ético	Resultados	Conclusión
Metanálisis	Población: 1352 estudios Muestra: 9 estudios	No corresponde	Los estudios que comprenden 4783 pacientes incluidos en nuestro análisis demuestran que la terapia temprana dirigida hacia el objetivo redujo significativamente la mortalidad en un modelo de efectos aleatorios (RR, 0,86; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,72-0,94; P = 0,008; I (2) = 50%) en comparación con la atención habitual. Los ensayos realizados en países de ingresos económicos bajos a medios (RR, 0,078; IC del 95%, 0,67-0,91; P = 0,002; I (2) = 34%) redujeron significativamente la mortalidad en comparación con los de países de ingresos más altos (RR, 0,93; IC del 95%, 0,33-1,06; P = 0,28; I (2) = 29%).	La terapia temprana dirigida hacia el objetivo redujo significativamente la mortalidad en individuos con sepsis grave y shock séptico cuando la compararon con la atención habitual.

DATOS DE LA PUBLICACIÓN

5. Autor	Año	Nombre de la Investigación	Revista donde se ubica la Publicación	Volumen y Número
Lee W , Kim H, Lee J, Koh S, Kim J, Na S	2016	Protocol-Based Resuscitation for Septic Shock: A Meta-Analysis of Randomized Trials and Observational Studies (22).	Yonsei medical journal https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27401660 Corea	Volumen 57 Número 5

CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

Diseño de Investigación	Población y Muestra	Aspectos ético	Resultados	Conclusión
Metanálisis	Población: 4693 estudios Muestra: 24 estudios	No corresponde	La tasa global de probabilidades de mortalidad (OR) [intervalo de confianza (IC) del 95%] para la terapia dirigida a objetivos versus atención convencional fue de 0.746 (0.631-0.883). La mortalidad (IC del 95%) para la terapia dirigida a objetivos versus atención convencional en el metanálisis fue de 0,93 (0,75-1,16). El efecto beneficioso de la terapia dirigida a objetivos disminuyó a medida que se agregaron estudios más recientes en un metanálisis acumulativo alternativo.	La terapia dirigida a objetivos reduce la mortalidad en pacientes con sepsis grave o shock séptico al compararla con la atención convencional.

DATOS DE LA PUBLICACIÓN

6. Autor	Año	Nombre de la Investigación	Revista donde se ubica la Publicación	Volumen y Número
Xu J, Chen Q, Liu S, Pan C, Xu X, Han J, et al.	2016	The Effect of Early Goal-Directed Therapy on Outcome in Adult Severe Sepsis and Septic Shock Patients: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials (23).	Anesthesia and analgesia https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27049857 China	Volumen 123 Número2

CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

Diseño de Investigación	Población y Muestra	Aspectos ético	Resultados	Conclusión
Metanálisis	Población: 1135 estudios Muestra: 9 estudios	No corresponde	La terapia temprana dirigida por el objetivo redujo significativamente la mortalidad en las unidades críticas con sepsis grave y shock séptico (riesgo relativo, 0,72; intervalo de confianza del 99%, 0,57-0,90; p = 0,0002). Se observó una tendencia no significativa hacia la reducción de la mortalidad por todas las causas, más prolongada en el grupo de la terapia temprana dirigida por el objetivo en comparación con la atención habitual (riesgo relativo, 0,89; intervalo de confianza del 99%, 0,74-1,07; P = 0,10)	La terapia temprana dirigida por el objetivo disminuyó la mortalidad en individuos con sepsis grave en comparación con la atención habitual.

DATOS DE LA PUBLICACIÓN

7. Autor	Año	Nombre de la Investigación	Revista donde se ubica la Publicación	Volumen y Número
Ding X , Yang Z, Xu Z, Li L, Yuan B , Guo L, Wang L	2018	Early goal-directed and lactate-guided therapy in adult patients with severe sepsis and septic shock: a meta-analysis of randomized controlled trials (24).	Journal of translational medicine https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30486885 China	Volumen 16 Número 1

CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

Diseño de Investigación	Población y Muestra	Aspectos ético	Resultados	Conclusión
Metanálisis	Población : 1239 estudios Muestra: 16 estudios	No corresponde	La Terapia temprana dirigida hacia el objetivo se asoció con una mortalidad menor (10 ensayos; RR 0,85; IC del 95%: 0,74 a 0,97; P = 0,01) en comparación con la atención habitual y esta diferencia fue más pronunciada en el subgrupo de pacientes con atención habitual con mortalidad > 30%. Además, los individuos con la Terapia temprana dirigida hacia el objetivo recibieron más transfusiones de glóbulos rojos, dobutamina e infusiones de vasopresores en las primeras 6 h.	La Terapia temprana dirigida hacia el objetivo puede disminuir la mortalidad en pacientes adultos con sepsis grave en comparación con la atención habitual.

DATOS DE LA PUBLICACIÓN

8. Autor	Año	Nombre de la Investigación	Revista donde se ubica la Publicación	Volumen y Número
Simpson S, Gaines M, Hussein Y, Badgett R	2016	Early goal-directed therapy for severe sepsis and septic shock: A living systematic review (25).	Journal of critical care https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27546746 Estados Unidos	Volumen 36 Número 1

CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

Diseño de Investigación	Población y Muestra	Aspectos ético	Resultados	Conclusión
Revisión Sistemática	Población: No refiere Muestra: 6 estudios	No corresponde	En general, el tratamiento temprano dirigido a objetivos no redujo significativamente la mortalidad al compararla con la atención habitual (riesgo relativo, 0,85; intervalo de confianza del 95%, 0,67-1,08); sin embargo, la heterogeneidad fue sustancial ($I^2 = 64\%$; intervalo de confianza del 95%, 12% -85%). En comparación con la monitorización de aclaramiento del lactato y la presión venosa central, la mortalidad por el tratamiento temprano dirigido a objetivos fue mayor.	El tratamiento temprano dirigido a objetivos no redujo significativamente la mortalidad en comparación con la atención habitual.

DATOS DE LA PUBLICACIÓN

9. Autor	Año	Nombre de la Investigación	Revista donde se ubica la Publicación	Volumen y Número
Yu H, Chi D, Wang S, Liu B 1	2016	Effect of early goal-directed therapy on mortality in patients with severe sepsis or septic shock: a meta-analysis of randomised controlled trials (26).	British Medical Journal https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26932135 China	Volumen 6 Número 3

CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

Diseño de Investigación	Población y Muestra	Aspectos ético	Resultados	Conclusión
Metanálisis	Población : 998 estudios Muestra: 5 estudios	No corresponde	En general, hubo leves disminuciones de la mortalidad en 28 días, 60 días y 90 días en el modelo de efectos aleatorios en individuos con sepsis grave o shock séptico que recibieron reanimación por terapia temprana dirigida por objetivos. Sin embargo, ninguna de las diferencias alcanzó significación estadística (RR = 0,86; IC del 95%: 0,69 a 1,06; p = 0,16; p para la heterogeneidad = 0,008; I (2) = 71%; RR = 0,94; IC del 95%: 0,81 a 1,10; p = 0,46; p para heterogeneidad = 0,16, I (2) = 43%; RR = 0,98; IC del 95%: 0,88 a 1,10; p = 0,75; p para heterogeneidad = 0,87, I (2) = 0%, respectivamente) versus la atención habitual o la terapia estándar en pacientes con sepsis grave o shock séptico.	No se encontró disminución de la mortalidad en la terapia temprana dirigida por objetivos en comparación con la atención habitual o la terapia estándar en individuos con sepsis grave o shock séptico.

DATOS DE LA PUBLICACIÓN

10. Autor	Año	Nombre de la Investigación	Revista donde se ubica la Publicación	Volumen y Número
Jiang L, Zhang M, Jiang S, Ma Y	2016	Early goal-directed resuscitation for patients with severe sepsis and septic shock: a meta-analysis and trial sequential analysis (18).	Scandinavian journal of trauma, resuscitation and emergency medicine https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26946514 China	Volumen 24 Número 1

CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

Diseño de Investigación	Población y Muestra	Aspectos ético	Resultados	Conclusión
Metaanálisis	Población: 2769 estudios Muestra: 6 estudios	No corresponde	No existe diferencia significativa en la mortalidad entre la terapia temprana dirigida hacia el objetivo y la atención habitual siendo el cociente de probabilidades agrupadas (OR) fue de 0,83 (intervalo de confianza del 95%, IC, 0,64-1,08) con heterogeneidad significativa ($p = 0,02$, $I(2) = 64\%$). Sin embargo, el OR combinado de 3 ECA multicéntricos fue de 1,03 (IC del 95%, 0,89-1,21) sin heterogeneidad ($p = 0,78$, $I(2) = 0\%$).	La terapia temprana dirigida a objetivos no se relacionó con una tasa de mortalidad al compararla con la atención habitual en individuos con sepsis grave y shock séptico.

Tabla 2: Resumen de estudios sobre la efectividad de la terapia temprana dirigida hacia el objetivo comparado con la atención habitual para disminuir la mortalidad en pacientes con sepsis grave en unidades críticas.

Diseño de estudio / Título	Conclusiones	Calidad de evidencia S (según sistema Grade)	Fuerza de recomendación	País
Metaanálisis Early goal-directed therapy versus usual care in the treatment of severe sepsis and septic shock: a systematic review and meta-analysis.	El estudio concluyo que la terapia temprana dirigida hacia el objetivo presento una tendencia hacia la reducción de la mortalidad a los 60 días en comparación con atención habitual pero con una tendencia no muy significativa.	Alta	Fuerte	Italia
Metaanálisis Early Goal-Directed Therapy in Severe Sepsis and Septic Shock: A Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis of Randomized Controlled Trials.	El estudio concluyo que la terapia temprana dirigida hacia el objetivo se asoció con una disminución de la mortalidad en comparación con la atención habitual.	Alta	Fuerte	China
Metaanálisis Effect of early goal directed therapy in the treatment of severe sepsis and/or septic shock.	El estudio concluyo que la terapia temprana dirigida hacia el objetivo redujo significativamente la mortalidad en pacientes con sepsis grave y / o shock séptico en comparación con el grupo de atención habitual.	Alta	Fuerte	China

<p>Metaanálisis Early goal-directed therapy reduces mortality in adult patients with severe sepsis and septic shock: Systematic review and meta-analysis.</p>	<p>El estudio concluyo que la terapia temprana dirigida hacia el objetivo redujo significativamente la mortalidad en pacientes con sepsis grave y shock séptico cuando la compararon con la atención habitual.</p>	Alta	Fuerte	Irán
<p>Metaanálisis Protocol-Based Resuscitation for Septic Shock: A Meta-Analysis of Randomized Trials and Observational Studies.</p>	<p>El estudio concluyo que la terapia dirigida a objetivos reduce la mortalidad en pacientes con sepsis grave o shock séptico en comparación con la atención convencional.</p>	Alta	Fuerte	Corea
<p>Metaanálisis The Effect of Early Goal-Directed Therapy on Outcome in Adult Severe Sepsis and Septic Shock Patients: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials.</p>	<p>El estudio concluyo que la terapia temprana dirigida por el objetivo disminuyo de la mortalidad en pacientes con sepsis grave en comparación con la atención habitual.</p>	Alta	Fuerte	China
<p>Metaanálisis Early goal-directed and lactate-guided therapy in adult patients with severe sepsis and septic shock: a meta-analysis of randomized controlled trials.</p>	<p>La Terapia temprana dirigida hacia el objetivo puede disminuir la mortalidad en pacientes adultos con sepsis grave en comparación con la atención habitual</p>	Alta	Fuerte	China
<p>Revisión Sistemática Early goal-directed therapy for severe sepsis and septic shock: A living systematic review.</p>	<p>El estudio concluyo que el tratamiento temprano dirigido a objetivos no redujo significativamente la mortalidad en comparación con la atención habitual.</p>	Alta	Fuerte	Estados Unidos

<p>Metaanálisis Effect of early goal-directed therapy on mortality in patients with severe sepsis or septic shock: a meta-analysis of randomised controlled trials.</p>	<p>No se encontró disminución de la mortalidad en la terapia temprana dirigida por objetivos en comparación con la atención habitual o la terapia estándar en pacientes con sepsis grave o shock séptico.</p>	Alta	Fuerte	China
<p>Metaanálisis Early goal-directed resuscitation for patients with severe sepsis and septic shock: a meta-analysis and trial sequential analysis.</p>	<p>El estudio concluyó que la terapia temprana dirigida a objetivos no se asoció con una tasa de mortalidad en comparación con la atención habitual en pacientes con sepsis grave y shock séptico.</p>	Alta	Fuerte	China

CAPÍTULO IV: DISCUSIÓN

4.1. Discusión

La revisión sistemática de los 10 artículos científicos sobre la efectividad de la terapia temprana dirigida hacia el objetivo comparada con la atención habitual para disminuir la mortalidad en pacientes con sepsis grave en unidades críticas, teniendo como buscadores Sciencedirect, PubMed, Epistemonikos, Researchgate , Scielo, todos ellos comprenden al tipo cuantitativo y diseño de estudios metanálisis y de revisión sistemática

De conformidad a los resultados conseguidos de la revisión sistemática ejecutada en la vigente investigación, se muestra los 10 artículos sistemáticamente revisados, siendo el 100% de alta calidad como se describe a continuación: el 90% (n= 9/10) son metanálisis, el 10 % (n= 1/10) es revisión sistemática.

Las evidencias científicas pertenecen a los países de China (60%), seguida de Italia (10%), Irán (10%) y Corea (10%) y Estados Unidos (10%).

El 70% (n=7/10) (17,19-24,) señalan que la terapia temprana dirigida a objetivos es más eficaz que la atención habitual para disminuir la mortalidad en pacientes con sepsis grave en unidades críticas.

Según Rusconi et al. (17) concluye que la terapia temprana dirigida hacia el objetivo presentó una predisposición hacia la disminución de la mortalidad a los 60 días en comparación con la atención habitual. (RR 0,93; IC del 95%: 0,82-1,05, P = 0,22, I (2) = 24%) aunque con una tendencia no significativa coincide con Lu y Zhang et al. (19) quienes concluyeron que la terapia temprana dirigida hacia el objetivo se asoció con una disminución de la mortalidad (cociente de riesgo [RR]: 0,87; IC del 95%: 0,77 a 0,98; 4664 pacientes, 8 ensayos; la calidad de la evidencia fue de evaluación moderada en comparación con la atención habitual.

Liu et al.(20) concluye que la mortalidad por todas las causas se analizó en esos estudios y los resultados mostraron que la terapia temprana dirigida hacia el objetivo podría reducir la mortalidad general en comparación con el grupo de atención habitual. Solo hubo baja heterogeneidad entre estos resultados del estudio (P = 0.02, I² = 44%). En concordancia con Chelkeba et al. (21) concluyeron que la terapia temprana dirigida hacia el objetivo redujo significativamente la mortalidad en un modelo de efectos aleatorios (RR, 0,86; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,72-0,94; P = 0,008; I (2) = 50%) en comparación con la atención habitual coincide con Lee et al. (22) concluyeron que la tasa global de probabilidades de mortalidad (OR) [intervalo de confianza (IC) del 95%] para la terapia dirigida a objetivos versus atención convencional fue de 0.746 (0.631-0.883). La mortalidad (IC del 95%) para la terapia dirigida a objetivos versus atención convencional en el metanálisis fue de 0,93 (0,75-1,16).

Xu et al. (23) concluye que redujo significativamente la mortalidad en las unidades críticas con sepsis grave y shock séptico (riesgo relativo, 0,72; intervalo de confianza del 99%, 0,57-0,90; $p = 0,0002$). Ding et al. (24) afirma que la terapia temprana dirigida hacia el objetivo se relacionó con una menor mortalidad (10 ensayos; RR 0,85; IC del 95%: 0,74 a 0,97; $P = 0,01$) en comparación con la atención habitual y esta diferencia fue más pronunciada en el subgrupo de pacientes con atención habitual con mortalidad $> 30\%$.

Por otro lado, el 30% ($n=3/10$) (18,25,26) señalan que la terapia temprana dirigida a objetivos no es más eficaz que la atención habitual para disminuir la mortalidad en pacientes con sepsis grave en unidades críticas.

Jiang et al. (18) Concluye que no existe diferencia significativa de la mortalidad entre la terapia temprana dirigida hacia el objetivo y la atención habitual siendo el cociente de probabilidades agrupadas (OR) fue de 0,83 (intervalo de confianza del 95%, IC, 0,64-1,08) con heterogeneidad significativa ($p = 0,02$, $I^2 = 64\%$) juntamente con Simpson et al. (25) quien concluye que el tratamiento temprano dirigido a objetivos no redujo significativamente la mortalidad al compararla con la atención habitual (riesgo relativo, 0,85; intervalo de confianza del 95%, 0,67-1,08); sin embargo, la heterogeneidad fue sustancial ($I^2 = 64\%$; intervalo de confianza del 95%, 12% -85%).

Sin embargo Yu et al. (26) concluye que hubo leves disminuciones de la mortalidad en 28 días, 60 días y 90 días en el modelo de efectos aleatorios en individuos con sepsis grave que recibieron reanimación por terapia temprana dirigida por objetivos pero ninguna de las diferencias alcanzó significación estadística.

CAPITULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1 Conclusiones

En esta revisión sistemática, según las evidencias halladas se concluye la efectividad de la terapia temprana dirigida hacia el objetivo comparado con la atención habitual para disminuir la mortalidad en pacientes con sepsis grave en unidades críticas que representa el 70%.

En total 7 de los 10 artículos revisados se evidencia que terapia temprana dirigida hacia el objetivo es efectiva para disminuir la mortalidad en pacientes con sepsis grave en unidades críticas.

Por otro lado 3 de los 10 artículos revisados se evidencia que terapia temprana dirigida hacia el objetivo no es efectiva para disminuir la mortalidad en pacientes con sepsis grave en unidades críticas.

5.2 Recomendaciones

5.2.1 Se recomienda al Ministerio de la Salud :

- Impartir en las unidades de emergencia estos protocolos de atención en pacientes con sepsis grave.
- Incentivar la participación del profesional de enfermería en la elaboración de los protocolos de atención en pacientes con sepsis grave.
- Actualizar y/o mejorar las guías de atención de manejo inicial de sepsis en adultos.

5.2.2 Se recomienda a las unidades críticas:

- Difundir los resultados de este estudio entre los profesionales de la salud.
- Implementar y/o mejorar los beneficios de la terapia temprana dirigida hacia el objetivo para disminuir la mortalidad en pacientes con sepsis grave.
- Promover entre el personal de salud multidisciplinario el uso de este protocolo mediante la motivación y reconocimiento institucional.
- Realizar más estudios de investigación y profundizar mediante un estudio prospectivo relacionado a la terapia temprana.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rhodes A, Evans L, Alhazzani W, Levy M, Antonelli M, Ferrer R, et al. Campaña para sobrevivir a la sepsis: recomendaciones internacionales para el tratamiento de la sepsis y el choque septicémico: 2016. Sociedad de medicina de cuidados críticos [Internet] 2017, Mar. [citado el 25 de Abr. de 2019]; 45(3):pp. 1-83. Disponible desde: http://www.survivingsepsis.org/SiteCollectionDocuments/SurvivingSepsisCampaignInternational_Spanish_2018.pdf
2. Moore L, Moore F. Epidemiología de la sepsis en pacientes quirúrgicos. Las clínicas quirúrgicas de América del Norte [Internet] 2012, Dic. [citado el 25 de Abr. de 2019]; 45(3):pp. 1-83. Disponible desde: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23153877>
3. Diagnóstico y tratamiento precoz de las sepsis en los adultos [Internet]. California, Estados Unidos: Intramed [citado el 25 de Abr. de 2019]. Disponible desde: <https://www.intramed.net/contenidover.asp?contenidoID=81142>
4. Yarmuch J, Mayanz S, Romero C. Sepsis severa y cirugía. Revista chilena de cirugía [Internet]. 2015, Feb. [citado el 25 de Abr. de 2019]; 67(1): pp. 79-87. Disponible desde: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-40262015000100014
5. Jawad I, Lukšić I, Rafnsson S. Evaluación de la información disponible sobre la carga de la sepsis: estimaciones globales de incidencia, prevalencia y mortalidad. Diario de la salud global [Internet]. 2012, Jun. [citado el 25 de Abr. de 2019]; 2(1): pp. 1-9. Disponible desde: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23198133>

6. Dellinger R, Levy M, Rhodes A , Annane D , Gerlach H , Opal S, et al. Sobreviviendo a la campaña de sepsis: directrices internacionales para el tratamiento de la sepsis grave y el shock séptico: 2012. Medicina de Terapia Intensiva [Internet].2013, Feb. [citado el 25 de Abr. de 2019]; 2(1): pp. 580-637. Disponible desde:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23353941>
7. La OMS alerta de que la sepsis causa cada año hasta 6 millones de muertes en todo el mundo [Internet].Madrid, España: Organización Médica Colegial de España [citado el 25 de Abr. de 2019]. Disponible desde:
<http://www.medicosypacientes.com/articulo/la-oms-alerta-de-que-la-sepsis-causa-cada-ano-hasta-6-millones-de-muertes-en-todo-el-mundo>
8. Sepsis: Información General [Internet].Ginebra, Suiza: Organización Mundial de la Salud [citado el 25 de Abr. de 2019]. Disponible desde:
https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=14278:sepsis-general-information&Itemid=72260&lang=es
9. Vasquez G, Garcia A, Evangelista F. Utilidad del lactato sérico elevado como factor pronóstico de muerte en sepsis severa. Medicina Interna [Internet].2015, Jun. [citado el 8 de Set. de 2018]; 15(2): pp. 35-40. Disponible desde:
http://usmp.edu.pe/medicina/medicina/horizonte/2015_II/Art5_Vol15_N2.pdf
10. Zhejiang J. El efecto de la terapia temprana dirigida hacia el objetivo en el tratamiento de pacientes críticos con sepsis grave / shock séptico: un estudio multicéntrico, prospectivo, aleatorizado, controlado. Medicina china de cuidados críticos [Internet].2015, Jun. [citado el 8 de Set. de 2018]; 22(6): pp. 331-334. Disponible desde:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20594464>

11. Reade M, Huang D, Bell D, Coats T, Cross A, Moran J, et al. Variabilidad en el manejo de la sepsis grave precoz. Revista de medicina de urgencias [Internet]. 2010, Feb. [citado el 8 de Set. de 2018]; 27(2): pp. 110-115. Disponible desde: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20156862>
12. Kleinpell R, Aitken L, Schorr C. Implicaciones de las nuevas pautas internacionales de sepsis para la atención de enfermería. Revista estadounidense de cuidados críticos [Internet]. 2013, May. [citado el 8 de Set. de 2018]; 22(3): pp. 212-222. Disponible desde: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23635930>
13. Hernandez M, Bernal O, Jiménez J, Rodríguez S, Jurado J, Montoya-F. Terapia temprano dirigido por metas en sepsis: ¿es momento para un nuevo algoritmo?. Acta Colombiana de Cuidado Intensivo [Internet]. 2016, Oct. [citado el 8 de Set. de 2018]; 16(4): pp. 243-312. Disponible desde: <https://www.elsevier.es/es-revista-acta-colombiana-cuidado-intensivo-101-articulo-terapia-temprana-dirigida-por-metas-S0122726216300350>
14. Gotts J, Matthay M. Sepsis: fisiopatología y manejo clínico. Revista Líder en Medicina General [Internet]. 2016, Oct. [citado el 8 de Set. de 2018]; 353(1): pp. 1-20. Disponible desde: <https://www.bmj.com/content/353/bmj.i1585>
15. Código sepsis navarra_ [Internet]. Navarra, España: Servicio Navarro de Salud [citado el 25 de Abr. de 2019]. Disponible desde: <https://www./Users/usuario/Downloads/Codigo%20Sepsis%20Navarra%202017.pdf>

- 16.** Aguilera E. Revisión sistemática, revisión narrativa o metanálisis?. Revista de la Sociedad Española del Dolor [Internet].2014, Dic. [citado el 8 de Set. de 2018]; 21(6): pp. 359-360. Disponible desde: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S113480462014000600010
- 17.** Rusconi A, Bossi I, Lampard J, Száva K, Bellone A, Lang E. Terapia temprana dirigida hacia el objetivo versus atención habitual en el tratamiento de la sepsis grave y el shock séptico: una revisión sistemática y un metanálisis. Medicina interna y de urgencias [Internet].2015, May. [citado el 8 de Set. de 2018]; 10 (6): pp. 1-13. Disponible desde: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25982917>
- 18.** Jiang L, Zhang M, Jiang S, Ma Y. Reanimación temprana dirigida a objetivos para pacientes con sepsis grave y shock séptico: un metanálisis y un análisis secuencial del ensayo. Revista escandinava de trauma, reanimación y medicina de urgencias [Internet].2016, May. [citado el 8 de Set. de 2018]; 24 (1): pp. 1-12. Disponible desde: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26946514>
- 19.** Lu Y, Zhang H, Teng F, Xia W, Sun G, Wen A. Terapia temprana dirigida hacia el objetivo en la sepsis grave y el shock séptico: un metanálisis y un análisis secuencial de ensayos de ensayos controlados aleatorios. Revista de medicina de cuidados intensivos [Internet].2018, May. [citado el 8 de Set. de 2018]; 33 (5): pp. 296-309. Disponible desde: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27756870>
- 20.** Liu B, Ding X, Yang J. Efecto de la terapia temprana dirigida hacia el objetivo en el tratamiento de la sepsis grave y / o shock séptico. Investigación médica actual y opinión [Internet].2016, Nov. [citado el 8 de Set. de 2018]; 32 (11): pp. 1773-1782. Disponible desde: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27348416>

- 21.**Chelkeba L, Ahmadi A, Abdollahi M, Najafi A, Mojtahedzadeh M. La terapia temprana dirigida a objetivos disminuye la mortalidad en pacientes adultos con sepsis grave y shock séptico: revisión sistemática y metaanálisis. Revista india de medicina de cuidados críticos [Internet].2015, Jul. [citado el 8 de Set. de 2018]; 19(7): pp. 401-411. Disponible desde:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26180433>
- 22.**Lee W, Kim H, Lee J, Koh S, Kim J, Na S. Resucitación basada en la terapia dirigida a objetivos para el shock séptico: un metanálisis de ensayos aleatorios y estudios observacionales. Revista médica Yonsei [Internet].2016, Set. [citado el 8 de Set. de 2018]; 57 (5): pp. 1260-1270. Disponible desde:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27401660>
- 23.**Xu J, Chen Q, Liu S, Pan C , Xu X, Han J, et al. El efecto de la terapia temprana dirigida por el objetivo en el resultado en pacientes adultos con sepsis grave y shock séptico: un metanálisis de ensayos clínicos aleatorizados. Anestesia y analgesia [Internet].2016, Ago. [citado el 8 de Set. de 2018]; 123 (2): pp. 371-381. Disponible desde:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27049857>
- 24.**Ding X , Yang Z, Xu Z, Li L, Yuan B , Guo L, Wang L. Terapia precoz dirigida por el objetivo y guiada por lactato en pacientes adultos con sepsis grave y shock séptico: un metanálisis de ensayos controlados aleatorios. Revista de medicina traslacional [Internet].2018, Ago. [citado el 8 de Set. de 2018]; 16 (1): pp. 371-381. Disponible desde:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30486885>

- 25.** Simpson S, Gaines M, Hussein Y , Badgett R. Terapia temprana dirigida a objetivos para la sepsis grave y el shock séptico: una revisión sistemática viviente. Diario de cuidados críticos [Internet].2016, Dic. [citado el 8 de Set. de 2018]; 36 (1): pp. 43-48. Disponible desde: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27546746>
- 26.** Yu H, Chi D, Wang S, Liu B. Efecto de la terapia temprana dirigida hacia el objetivo sobre la mortalidad en pacientes con sepsis grave o shock séptico: un metanálisis de ensayos controlados aleatorios. BMJ abierto [Internet].2016, Mar. [citado el 8 de Set. de 2018]; 6 (3): pp. 1-8. Disponible desde: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26932135>