

Utilización del Índice de Shock en el manejo de Pacientes con Sepsis Severa y Choque Séptico: Una revisión sistemática

Diaztagle JJ*, *** Plazas M, ** Gómez W

*Profesor asistente FUCS, Instructor Medicina Interna. Hospital San José. *** Profesor asistente. FUCS **Residente Medicina Interna. FUCS. Hospital San José

Resumen:

Introducción: El índice de shock (IS) es una medida fisiológica utilizada para evaluar el estado hemodinámico principalmente en pacientes en estado de choque hemorrágico, en donde se ha asociado con diferentes parámetros de monitorización clínica, perfusión y desenlaces clínicos. En el manejo de pacientes con sepsis severa y choque séptico se conoce poco acerca del uso de este índice.

Objetivo: Determinar el uso y el impacto del IS en pacientes con sepsis severa y choque séptico.

Métodos: Se hizo una revisión sistemática de la literatura que incluyó artículos que evaluaran el IS en pacientes adultos con sepsis severa o choque séptico. La búsqueda se realizó en las bases de datos Pubmed, Embase, Cochrane Library (Csr, Dare, Central), utilizando términos MESH, No MESH, y en Lilacs utilizando términos DeCS y No DeCS, desde 1966 hasta 2015. Se realizó una evaluación de la calidad metodológica.

Resultados: Se identificaron 3901 artículos de los cuales finalmente se seleccionaron 4 artículos. Los estudios fueron observacionales, utilizaron diferentes puntos de corte del IS (0.8-1,2). Los estudios demostraron la asociación del IS con mortalidad, falla orgánica, necesidad de soporte vasopresor y de uci, hiperlactatemia e índice de trabajo ventricular izquierdo. Un estudio demostró su potencial utilidad durante el reto de líquidos para identificar pacientes respondedores en el manejo de estos pacientes.

Conclusiones: Hay pocos estudios que han evaluado el IS en el contexto de pacientes con sepsis severa y choque séptico, los cuales son observacionales y de baja calidad metodológica. Sus resultados, sugieren que este índice puede ser útil en la predicción de resultados adversos y para definir el manejo con líquidos en este grupo de pacientes.

Palabras clave: Índice de shock, choque séptico, sepsis, sepsis severa, metas de reanimación.

INTRODUCCIÓN

La sepsis se define como la respuesta sistémica ante un proceso infeccioso la cual desencadena una serie de eventos fisiopatológicos en el huésped que conllevan a grados variables de disfunción de órganos y potencial compromiso del sistema cardiovascular, configurando el espectro de enfermedad que incluye la sepsis severa y el choque séptico (1). La mortalidad a nivel mundial ha sido reportada entre 27 y 59% dependiendo del tipo de los pacientes que se incluya en las series y de algunas características particulares de las cohortes evaluadas (2). En Colombia, se ha documentado una mortalidad de 21.9 y 45.6% para sepsis severa y choque séptico respectivamente (3).

Desde la publicación del artículo seminal por parte de Rivers et al. en 2001, se ha establecido la importancia de la identificación temprana del cuadro y la reanimación dirigida por metas hemodinámicas entre pacientes con mayor severidad (4). El algoritmo de Rivers incluyó una meta para la presión arterial media (PAM), la presión venosa central (PVC) y la saturación venosa central de oxígeno (SvcO₂), y aunque el protocolo fue “adoptado” de forma amplia a nivel internacional e incorporado en las guías internacionales de sepsis severa y choque séptico (5-7), muchos autores cuestionaron la importancia de cada uno de estas metas propuestas (8, 9).

La evaluación de estas variables fisiológicas buscan representar el estado hemodinámico y de perfusión tisular de un paciente en un contexto fisiopatológico en el cual diversos grados de hipovolemia y disfunción cardiovascular están presentes. En este contexto el índice de shock (IS) aparece como una medida hemodinámica que puede ser tomada en cuenta en el manejo de estos pacientes. Este índice se define como la relación entre frecuencia cardíaca (latidos x minuto) y presión arterial sistólica (mmHg), aparece formalmente en la literatura científica después de 1960 (10-12), y desde entonces, se ha explorado su relación con la PVC, la oximetría venosa central, la monitorización invasiva y el ácido láctico en pacientes en los servicios de urgencias y en pacientes críticamente enfermos principalmente en el contexto de la pérdida de volumen. Se ha propuesto como una herramienta rápida y no invasiva para evaluar la función cardiovascular y como un parámetro eficaz, de bajo costo y fácilmente realizable para la determinación de la hipoxia tisular y como factor pronóstico de complicaciones incluyendo la muerte (13-16).

Este índice responde frente a intervenciones como la administración de líquidos, hemoderivados y posiblemente a la administración de vasopresores en el contexto de sangrado oculto, hemorragia e incluso sepsis, lo que le da

una mayor utilidad que los signos vitales aislados. De hecho, se ha relacionado en algunos artículos con hipoperfusión global y aún, en presencia de signos vitales dentro de parámetros considerados “normales” para la edad y sexo puede sugerir lesión mayor y consecuentemente la necesidad de un tratamiento más intensivo (13) .

El IS no aparece como una medida para ser evaluada en pacientes con sepsis severa y choque séptico en las guías internacionales de la campaña de “sobreviviendo a la sepsis” (5), sin embargo, este índice se ha involucrado como parte de algoritmos de manejo en pacientes con estas patologías (17, 18). El presente artículo tiene como objetivo realizar una revisión sistemática de la literatura con la intención de identificar investigaciones que hayan utilizado el IS en pacientes con sepsis severa y choque séptico y evaluar su potencial utilidad en el manejo de esta patología.

MATERIALES Y METODOS

Se realizó una revisión sistemática de la literatura desde 1966 hasta agosto de 2015. La búsqueda se estructuró utilizando los términos NO MESH shock index (OR Modified shock index OR index shock) y los términos MESH Sepsis y septic shock (OR "Sepsis" OR septic shock OR severe sepsis OR "Shock, Septic" OR septic OR sepsis septic) en las bases de datos de MEDLINE-PUBMED y COCHRANE LIBRARY (CSR, DARE, CENTRAL), no hubo restricción por idiomas y se utilizó como único filtro “humans. En EMBASE se utilizaron los terminos NO MESH 'shock index' (OR 'shock AND index' OR 'index shock' OR 'modified shock index') y los terminos MESH ('septic' OR 'shock septic' OR 'severe sepsis' OR 'septic shock' OR 'sepsis') limitando la búsqueda a EMBASE y a humanos y excluyendo MEDLINE. Para la base de datos de LILACS, se utilizó los términos NO DeCS Índice de choque (OR index shock OR shock index) y los términos DeCS choque séptico, sepsis (OR séptico OR septicemia OR sepsis severa). (Anexo 1).

Se incluyeron estudios que evaluaron el IS en población de pacientes adultos con diagnóstico de sepsis severa o choque séptico (que hayan utilizado una definición estandarizada para el momento), publicados en formato de texto completo. Se excluyeron estudios en pacientes embarazadas, población pediátrica y estudios de modelos animales. Dos autores revisaron los títulos y resúmenes de la búsqueda, seleccionando los estudios que cumplieran con los criterios mencionados previamente. Los desacuerdos entre los investigadores se solucionaron por consenso entre los mismos o por un tercero. Se aplicó la herramienta STROBE para determinar de alguna forma la validez de los estudios, considerando que en STROBE se formulan las recomendaciones precisas para la publicación de un estudio observacional. Al aplicarse esta herramienta se encontró que en ningún estudio se describe el cálculo para el tamaño de la muestra. En el estudio de Rady y Yussof se menciona que se incluyeron todos los pacientes que cumplieran los criterios de selección. En el estudio de Lanspa y Wira no se describe los métodos para controlar las

variables de confusión y no detallan la forma como fueron medidas algunas variables importantes para el estudio. Finalmente, el estudio de Rady no presenta limitaciones del estudio ni describe los periodos ni el lugar de reclutamiento de pacientes.

El estudio fue aprobado por el comité de investigación de la Facultad de Medicina de la Fundación Universitaria de Ciencias de la salud (FUCS) y el hospital de San José de Bogotá, y el comité de Ética en investigación para humanos del hospital. Se consideró una investigación de bajo riesgo según la normatividad institucional y nacional vigente. No recibió financiación de convocatorias interna o externas.

RESULTADOS

Con la búsqueda descrita se identificaron 3901 artículos de los cuales se excluyeron 234 duplicados (nexo 1 y 2). De éstos, 3551 referencias fueron excluidas por título, 83 al leer el resumen y seguidamente, 29 después de hacer la revisión de texto completo, por lo que finalmente se seleccionaron 4 artículos para el análisis (figura 1).

Dos estudios observacionales evaluaron la relación el IS con resultados clínicos en estos pacientes. Yussoff et al., realizó el estudio con mayor número de pacientes, que tuvo como objetivo evaluar la relación del IS de ingreso y a las dos horas de reanimación con la mortalidad intrahospitalaria. El análisis de la curva ROC mostró que un $IS \geq 1$ después de 2 horas de reanimación, tuvo una sensibilidad del 80,8% y una especificidad del 79,2% para mortalidad. Por su parte, Wira et al demostraron que una elevación sostenida del $IS > 0,8$ durante por lo menos 80% de las mediciones de signos vitales en urgencias durante las primeras 72 horas se asoció con 4,4 veces más requerimiento de soporte vasopresor, con un órgano más en falla, mayor mortalidad y falla renal, comparado con los pacientes sin elevación sostenida del IS (Tabla 1).

Otros dos estudios evaluaron el IS posterior a la administración de una carga de líquidos como parte del manejo de estos pacientes. Lanspa et al. realizaron un estudio en pacientes con choque séptico en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) a quienes se le practicaron un reto de líquidos como parte de su manejo. Los resultados mostraron que un $IS > 1$, tuvo un valor predictivo negativo (VPN) de 88% y un valor predictivo positivo (VPP) del 44% para definir un paciente “respondedor a volumen”, resultados que son mejores cuando se utiliza el IS combinado con la PVC. Un $IS \leq 1$ y una $PVC > 8$ tienen un VPN de 93%. Por su parte en el estudio de Rady et al., el IS varió desde 0,4 hasta 2,4 después de la expansión del volumen con coloides, tal variación se correlacionó de forma inversa con el índice de trabajo ventricular izquierdo (ITVI) (tabla 1).

DISCUSION

El IS es una medida hemodinámica que integra dos variables fisiológicas que reflejan la función integral del sistema cardiovascular. La presión arterial sistólica integra los determinantes de la función cardíaca (precarga, poscarga y contractilidad) así como la función vascular arterial y se encuentra sujeta a una regulación fisiológica a través de barorreceptores arteriales que responden a alteración del estado de volumen intravascular, mientras que la frecuencia cardíaca es un resultado de múltiples factores que influyen en el sistema nervioso autónomo y que determinan un balance entre el sistema nervioso simpático y parasimpático, el cual está integrado a la respuesta presora fisiológica.

Esta medida fue propuesta para evaluar pacientes en estado de depleción de volumen en la década de los 60, sin embargo, fue Mohamed Rady quien en una serie de artículos publicados en la década de los 90 llamó más la atención acerca de la potencial utilidad de esta medida (11, 13, 14). Desde entonces su uso en la evaluación del choque hemorrágico y del trauma ha tenido un mayor reconocimiento y hace parte de diversos protocolos de manejo (19, 20). Aunque en el choque séptico la hipovolemia es un componente importante y bien reconocido en su fisiopatología, y el manejo con volumen intravascular es parte fundamental de la reanimación temprana, poco se conoce acerca de la utilización de este índice en el contexto de estos pacientes.

Los resultados de esta revisión sistemática muestran que la investigación formal publicada del IS en pacientes con sepsis severa y choque séptico es escasa y con excepción del estudio de Rady et al. (12), las demás publicaciones se presentaron en los últimos tres años (21, 22). Esto también puede indicar un creciente interés en la evaluación de este índice y en su aplicación en el manejo de este grupo de pacientes. En general, los estudios evaluaron la relación del IS con resultados clínicos como la mortalidad, el uso de vasopresores y la disfunción de órganos, y, también, el valor del IS durante la reanimación con cargas líquidos, algo comúnmente utilizado en estos pacientes.

Haciendo referencia a este último punto, Lanspa et al. evaluaron el IS durante un reto de líquidos y demostraron que cuando se utilizaba en combinación con la PVC tenía un alto valor en predecir el paciente respondedor a líquidos, lo cual a su vez identifica un grupo de pacientes que probablemente se benefician y debe ser tratados con líquidos endovenosos. Aunque la verdadera utilidad del reto de líquidos es discutida, este hallazgo abre la puerta para involucrar el IS dentro de algoritmos de manejo en este grupo de pacientes, ya que el reto de líquidos es propuesto con frecuencia como parte de estos protocolos (23, 24). Adicionalmente otra evaluación corroboró en parte este resultado, al demostrar que los pacientes con $IS > 1$ no respondieron a la administración de líquidos (25). Aunque los resultados de estos estudios son prometedores, hay que tener en cuenta que se tratan de dos estudios exploratorios, realizados con diseños observacionales con poco número de pacientes, con limitaciones y potenciales

sesgos metodológicas, con una medida adicional (PVC) altamente cuestionada (26), lo cual hace que esta hipótesis deba ser corroborada en investigaciones futuras, aunque su fundamento fisiológico es bastante plausible desde el punto de vista biológico.

Otro punto importante son los puntos de corte utilizado en los estudios. Si bien descripciones iniciales establecieron unos valores de normalidad para el IS entre 0,5-0,7 (7, 12), no es claro que puntos de corte utilizar, lo cual es evidente en los estudios identificados en los cuales se utilizaron puntos de corte de 0.7, 0.8, 1 y 1.2, aunque el punto de corte de 1 parece ser el que genera más consenso. Hay que tener en cuenta además, que muchos pacientes que cursan con choque séptico tienen múltiples comorbilidades y reciben medicaciones tipo betabloqueadores por ejemplo, que interfieren en algunos de los parámetros de esta medida y limitan el potencial uso de esta herramienta. Por lo tanto no está bien definido un punto de corte específico que pueda ser utilizado para todos los pacientes.

Los estudios de Wira et al. (27) y Yussof et al. (21) muestran la importancia de evaluar el IS durante la reanimación del paciente. Mientras que Wira establece la importancia de un IS alto (>0.8) sostenido en los resultados del paciente, Yussof indica que la medida a las dos horas puede tener mayor importancia que la medida del IS al ingreso. Los estudios muestran un aspecto importante en la evaluación de estos pacientes y es la medida de la tendencia de las variables en el tiempo, lo cual es indicativo de la evolución y respuesta al tratamiento del paciente. La importancia de evaluar de forma seriada parámetros hemodinámicos es práctica habitual del manejo de estos pacientes, sustentada por diversos estudios que han evaluado en esta dirección variables como la SvcO₂, el lactato y el delta de pCO₂ (28, 29).

La principal limitación de esta revisión sistemática es la dificultad en identificar estudios que evalúen el IS en este grupo de pacientes. Si bien se trató de una revisión amplia en el período de tiempo evaluado y sin límites de idiomas, es posible que haya estudios que evaluaron el IS como variable secundaria en el contexto de pacientes con sepsis severa o choque séptico, que al no ser el principal parámetro a evaluar, no son fácilmente identificables utilizando términos Mesh en motores de búsqueda en la forma habitual en que se hace. Esto es más relevante en estudios más "antiguos" en donde el uso de estos términos no estaba bien estandarizado en las diversas revistas científicas. También se resalta que la revisión sistemática no contó con un metanálisis. Si bien es evidente que no era posible realizar un análisis estadístico de este tipo dada la heterogeneidad en la hipótesis de los estudios identificados, el cumplimiento del objetivo mismo de la presente investigación estaba representado en la realización de la revisión sistemática.

Otro punto por analizar es la restricción de los criterios de inclusión solo a población de pacientes con sepsis severa y choque séptico. Al respecto se identificaron varios estudios en población de sepsis que si bien incluían pacientes con sepsis severa y choque séptico no era exclusiva de éstos y

tampoco presentaban resultados discriminados (30-33). Estos estudios de sepsis en general aportan información valiosa en el tema y aunque no hicieron parte formal de esta revisión sistemática, los resultados de ellos más bien soportan los identificados en esta revisión en el sentido de su relación con desenlaces desfavorables en estos pacientes. También cabe anotar que en algunos de estos estudios el uso del IS se extendió a contextos prehospitalarios y población de pacientes sin el diagnóstico aún de sepsis severa con la idea de poderlos identificar de forma más temprana y eventualmente intervenirlos con mayor prontitud. Sin embargo dado que la intención de este estudio fue evaluar el potencial uso de este parámetro en el manejo de estos pacientes, se hizo tal restricción a este tipo de pacientes.

Finalmente, los estudios identificados muestran que el IS es una herramienta de uso potencial en el manejo de los pacientes con choque séptico y sepsis severa. Se relaciona con pobres resultados en el paciente, pero más importante, el seguimiento de la medida puede ser útil en la evaluación integral y en dirigir el tratamiento de estos pacientes, por ejemplo en la decisión de administrar mayor cantidad de líquidos como parte de la reanimación, o como una potencial meta de reanimación en un enfoque "multimodal" (8, 34), en donde se tiene en cuenta varias metas de perfusión tisular en lugar de una sola, reconociendo las limitaciones de cada una de estas variables, y en donde la evolución en el tiempo de esta medida es más importante que una medición única, entendida como una propuesta de manejo individualizado. Este análisis también está sustentado en los conceptos fisiopatológicos planteados para este contexto. Si bien la hipótesis debe ser evaluada y validada en el contexto de estudios clínicos realizados para este propósito.

CONCLUSIÓN

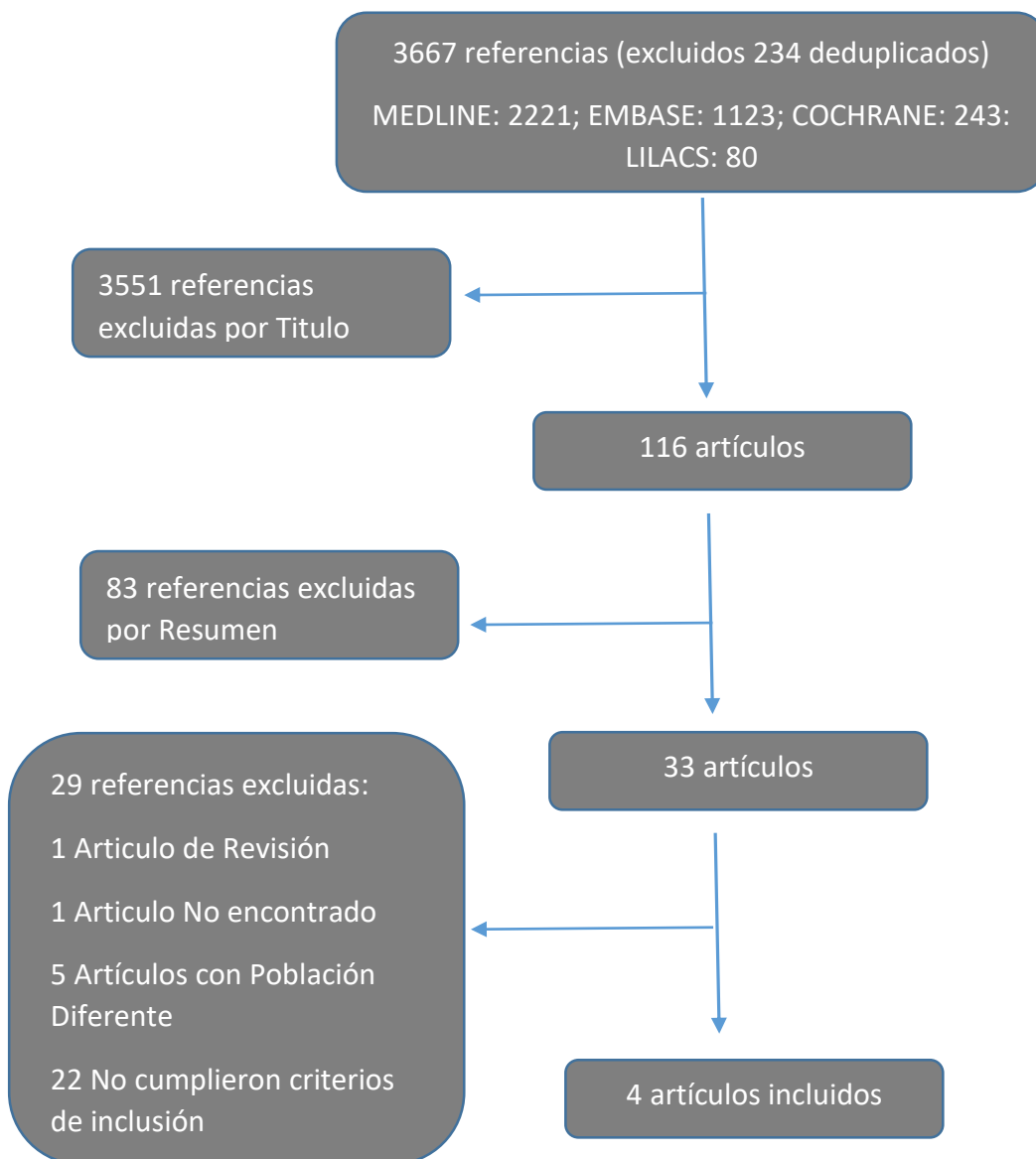
Hay pocos estudios que han evaluado el IS en el contexto de pacientes con sepsis severa y choque séptico, los cuales son observacionales y de baja calidad metodológica. Sus resultados, sugieren que este índice puede ser útil en la predicción de resultados adversos y para definir el manejo con líquidos en este grupo de pacientes.

Tabla 1. Descripción de los estudios que cumplieron criterio de inclusión

Autor, año	Tipo de estudio y población	Rangos del IS	Evaluación STROBE.	Medidas de asociación con el IS	Resultados
Rady, M. Y., et al. (11) 1992	Estudio Observacional prospectivo, 16 pacientes con choque séptico en UCI	IS de 0,4 a 2,4	No se describe el cálculo para el tamaño de la muestra. Se incluyeron todos los pacientes que cumplían los criterios de selección. No se presentan limitaciones del estudio ni se describen los periodos ni el lugar de reclutamiento de pacientes.	Expansión de volumen con posterior medición de Variables Hemodinámicas y de oxigenación.	<u>Correlación con variables hemodinámicas:</u> significativa $r=-0.68$ con el índice de trabajo ventricular izquierdo. Sin correlación con: El IS no se correlacionó con IC, VL, PAM, DO_2 , VO_2 , SVO_2
Yussof, S. J., et al. (21) 2012	Estudio Observacional retrospectivo, 50 pacientes con sepsis severa (31) o choque séptico (19) en urgencias	Al ingreso IS (1) $\geq 1,2$ y después de 2 horas de reanimación IS (2) ≥ 1	No se describe el cálculo para el tamaño de la muestra. Se incluyeron todos los pacientes que cumplían los criterios de selección.	Mortalidad intrahospitalaria	<u>Mortalidad hospitalaria:</u> IS (2): S: 80,8%, E: 79,2%, AUC: 0,88 (IC: 95% 0,80 - 0,97) IS (1): S: 73.1% E. 45.8%, AUC 0.7075 (IC: 95% 0.56 - 0.85)
Lanspa, M. J., et al. (22) 2012	Estudio Observacional prospectivo, 25 pacientes con choque séptico en UCI	> 1 o ≤ 1	No se describe el cálculo para el tamaño de la muestra. Se incluyeron todos los pacientes que cumplían los criterios de selección. No se detalla la forma como fueron medidas algunas variables	Respuesta ante un reto de líquidos Respondedor a volumen: índice cardíaco ≥ 15 %	<u>Respondedor a volumen:</u> IS > 1 : VPN,88%; VPP, 44%. PVC > 8 mm Hg y un IS ≤ 1 : VPN, 93%, AUC: 0,72 (IC:95% 0,58-0,86) y VPP: 45%
Wira Ch, et al. (27) 2014	Estudio Observacional retrospectivo, 295 pacientes con sepsis severa en urgencias.	Elevación sostenida del IS (ES-IS): IS $> 0,8$ durante por lo menos 80% de las mediciones de signos vitales en urgencias	No se describe el cálculo para el tamaño de la muestra. No describe los métodos para controlar las variables de confusión. No detallan la forma como fueron medidas algunas variables.	Necesidad de soporte vasopresor, Índices de severidad, y número de órganos con disfunción	<u>Requerimiento de vasopresor en las primeras 72 horas del ingreso:</u> 54(38,6%) en el grupo con ES-IS versus 18 (11,6%). (p: 0.00019, OR fue de 4,42 IC: 95% intervalo 2,28-8,55). <u>Falla multiorgánica:</u> 4 \pm 2,1 en el grupo con ES-IS versus 3,2 \pm 1,6 APACHE II y <u>puntaje MEDS:</u> sin diferencias en los grupos.

					<p>Otros: Hubo más pacientes con hiperlactatemia, falla renal y mortalidad en el grupo con ES-IS.</p>
--	--	--	--	--	---

Figura 1
Algoritmo de Selección de los artículos



Anexo 1. Estrategia de búsqueda

MEDLINE-PUBMED

#34 Add Search (((shock index) OR Modified shock index) OR index shock) AND (((((((("Sepsis"[Mesh]) OR "Sepsis") OR septic shock) OR severe sepsis) OR "Shock, Septic"[Mesh]) OR septic) OR sepsis septic) Filters: Humans 2225 11:30:24

#33 Add Search (((shock index) OR Modified shock index) OR index shock) AND (((((((("Sepsis"[Mesh]) OR "Sepsis") OR septic shock) OR severe sepsis) OR "Shock, Septic"[Mesh]) OR septic) OR sepsis septic) 2782 11:30:11

#36 Add Search (((shock index) OR Modified shock index) OR index shock) AND (((((((("Sepsis"[Mesh]) OR "Sepsis") OR septic shock) OR severe sepsis) OR "Shock, Septic"[Mesh]) OR septic) OR sepsis septic) Filters: Humans; Adult: 19+ years 1536 11:27:32

#32 Add Search ((shock index) OR Modified shock index) OR index shock 8058 11:26:11

#31 Add Search index shock 8058 11:25:57

#30 Add Search Modified shock index 181 11:24:40

#23 Add Search shock index 8058 11:22:26

#11 Add Search (((((((("Sepsis"[Mesh]) OR "Sepsis") OR septic shock) OR severe sepsis) OR "Shock, Septic"[Mesh]) OR septic) OR sepsis septic) 159024 11:12:40

#10 Add Search sepsis septic 31813 11:12:04

#9 Add Search septic 51599 11:11:54

#6 Add Search "Shock, Septic"[Mesh] 18871 11:11:36

#7	Add	Search severe sepsis	139238	11:11:04
#4	Add	Search septic shock	28091	11:10:42
#3	Add	Search "Sepsis"	94251	11:10:36
#2	Add	Search "Sepsis"[Mesh]	96039	11:10:29

EMBASE –ELSEVIER

#18	#16 AND [embase]/lim NOT [medline]/lim AND 'human'/de	1166
#17	#16 AND [embase]/lim NOT [medline]/lim	1425
#16	#6 AND #15	3419
#15	#7 OR #10 OR #13 OR #14	10952
#14	shock AND index	10952
#13	'index shock'	5
#10	'modified shock index'	10
#7	'shock index'	475
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	209699
#5	'septic'	72556
#4	'shock septic'	266
#3	'severe sepsis'	9970
#2	'septic shock'	40657
#1	'sepsis'/exp	187390

COCHRANE LIBRARY

ID	Search	Hits
#1	MeSH descriptor: [Sepsis] explode all trees	3135
#2	MeSH descriptor: [Shock, Septic] explode all trees	449
#3	septic shock	1353
#4	sepsis	6276
#5	severe sepsis	2073
#6	#1 or #2 or #3 or #4 or #4 or #5	8150
#7	shock index	1221

- #8 index shock 1221
 #9 modified shock index 195
 #10 #7 or #8 or #9 1221
 #11 #6 and #10 473

LILACS

((tw:((tw:(choqueseptico)) OR (tw:(sepsis)) OR (tw:(septico)) OR (tw:(septicemia)) OR (tw:(sepsis severa)))) AND (tw:((tw:(index shock)) OR (tw:(shock index))))))

Anexo 2. Resultados de estrategia de búsqueda.

BASE DE DATOS	FECHA DE BÚSQUEDA	RESULTADOS	RESULTADOS DESPUÉS DE DEDUPLICAR
MEDLINE-PUBMED	AGOSTO 31 DE 2015	2225	2221
EMBASE-ELSEVIER	AGOSTO 31 DE 2015	1166	1123
COCHRANE LIBRARY			
CSR	AGOSTO 31 DE 2015	137	137
DARE	AGOSTO 31 DE 2015	78	77
CENTRAL	AGOSTO 31 DE 2015	215	29
LILACS	AGOSTO 31 DE 2015	80	80
TOTAL		3901	3667

BIBLIOGRAFIA

1. Nduka OO, Parrillo JE. The pathophysiology of septic shock. *Crit Care Clin.* 2009;25(4):677-702, vii.
2. Angus DC, Pereira CA, Silva E. Epidemiology of severe sepsis around the world. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2006;6(2):207-12.
3. Rodríguez F, Barrera L, De La Rosa G, Dennis R, Dueñas C, Granados M, et al. The epidemiology of sepsis in Colombia: a prospective multicenter cohort study in ten university hospitals. *Crit Care Med.* 2011;39(7):1675-82.
4. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med.* 2001;345(19):1368-77.
5. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med.* 2013;41(2):580-637.
6. Levy MM, Rhodes A, Phillips GS, Townsend SR, Schorr CA, Beale R, et al. Surviving Sepsis Campaign: association between performance metrics and outcomes in a 7.5-year study. *Crit Care Med.* 2015;43(1):3-12.
7. Rivers EP. Point: adherence to early goal-directed therapy: does it really matter? Yes. After a decade, the scientific proof speaks for itself. *Chest.* 2010;138(3):476-80; discussion 84-5.
8. Hernandez G, Bruhn A, Castro R, Regueira T. The holistic view on perfusion monitoring in septic shock. *Curr Opin Crit Care.* 2012;18(3):280-6.
9. Jones AE. Point: should lactate clearance be substituted for central venous oxygen saturation as goals of early severe sepsis and septic shock therapy? Yes. *Chest.* 2011;140(6):1406-8.
10. Allgöwer M, Burri C. ["Shock index"]. *Dtsch Med Wochenschr.* 1967;92(43):1947-50.
11. Rady MY, Nightingale P, Little RA, Edwards JD. Shock index: a re-evaluation in acute circulatory failure. *Resuscitation.* 1992;23(3):227-34.
12. Schafer K, Van Sickle C, Hinojosa-Laborde C, Convertino VA. Physiologic mechanisms underlying the failure of the "shock index" as a tool for accurate assessment of patient status during progressive simulated hemorrhage. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery.* 2013;75(2 SUPPL. 2):S197-S202.
13. Rady MY, Smithline HA, Blake H, Nowak R, Rivers E. A comparison of the shock index and conventional vital signs to identify acute, critical illness in the emergency department. *Ann Emerg Med.* 1994;24(4):685-90.
14. Rady MY, Rivers EP, Martin GB, Smithline H, Appelton T, Nowak RM. Continuous central venous oximetry and shock index in the emergency department: Use in the evaluation of clinical shock. *American Journal of Emergency Medicine.* 1992;10(6):538-41.
15. Paladino L, Subramanian RA, Nabors S, Sinert R. The utility of shock index in differentiating major from minor injury. *European Journal of Emergency Medicine.* 2011;18(2):94-8.
16. Hanson JM, Van Hoeyweghen R, Kirkman E, Thomas A, Horan MA. Use of stroke distance in the early detection of simulated blood loss. *J Trauma.* 1998;44(1):128-34.
17. Tseng J, Nugent K. Utility of the shock index in patients with sepsis. *Am J Med Sci.* 2015;349(6):531-5.
18. Yealy DM, Kellum JA, Huang DT, Barnato AE, Weissfeld LA, Pike F, et al. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med.* 2014;370(18):1683-93.

19. Revell M, Greaves I, Porter K. Endpoints for fluid resuscitation in hemorrhagic shock. *J Trauma*. 2003;54(5 Suppl):S63-7.
20. Mutschler M, Nienaber U, Munzberg M, Wolf C, Schoechl H, Paffrath T, et al. The Shock Index revisited - a fast guide to transfusion requirement? A retrospective analysis on 21,853 patients derived from the TraumaRegister DGU. *Crit Care*. 2013;17(4):R172.
21. Yussof SJM, Zakaria MI, Mohamed FL, Bujang MA, Lakshmanan S, Asaari AH. Value of shock index in prognosticating the short term outcome of death for patients presenting with severe sepsis and septic shock in the emergency department. *Medical Journal of Malaysia*. 2012;67(4):406-11.
22. Lanspa MJ, Brown SM, Hirshberg EL, Jones JP, Grissom CK. Central venous pressure and shock index predict lack of hemodynamic response to volume expansion in septic shock: A prospective, observational study. *Journal of Critical Care*. 2012;27(6):609-15.
23. Marik PE. Early management of severe sepsis: concepts and controversies. *Chest*. 2014;145(6):1407-18.
24. Marik PE. Noninvasive cardiac output monitors: a state-of the-art review. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2013;27(1):121-34.
25. Michard F, Ruscio L, Teboul JL. Clinical prediction of fluid responsiveness in acute circulatory failure related to sepsis. *Intensive Care Med*. 2001;27(7):1238.
26. Marik PE, Cavallazzi R. Does the central venous pressure predict fluid responsiveness? An updated meta-analysis and a plea for some common sense. *Crit Care Med*. 2013;41(7):1774-81.
27. Wira CR, Francis MW, Bhat S, Ehrman R, Conner D, Siegel M. The shock index as a predictor of vasopressor use in emergency department patients with severe sepsis. *West J Emerg Med*. 2014;15(1):60-6.
28. Jones AE, Shapiro NI, Trzeciak S, Arnold RC, Claremont HA, Kline JA, et al. Lactate clearance vs central venous oxygen saturation as goals of early sepsis therapy: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2010;303(8):739-46.
29. Ospina-Tascón GA, Bautista-Rincón DF, Umaña M, Tafur JD, Gutiérrez A, García AF, et al. Persistently high venous-to-arterial carbon dioxide differences during early resuscitation are associated with poor outcomes in septic shock. *Crit Care*. 2013;17(6):R294.
30. Jones AE, Craddock PA, Tayal VS, Kline JA. Diagnostic accuracy of left ventricular function for identifying sepsis among emergency department patients with nontraumatic symptomatic undifferentiated hypotension. *Shock*. 2005;24(6):513-7.
31. Baez AA, Hanudel P, Wilcox SR. The Prehospital Sepsis Project: out-of-hospital physiologic predictors of sepsis outcomes. *Prehosp Disaster Med*. 2013;28(6):632-5.
32. Berger T, Green J, Horeczko T, Hagar Y, Garg N, Suarez A, et al. Shock index and early recognition of sepsis in the Emergency Department: Pilot study. *Western Journal of Emergency Medicine*. 2013;14(2):168-74.
33. Jaimes F, Farbiarz J, Alvarez D, Martinez C. Comparison between logistic regression and neural networks to predict death in patients with suspected sepsis in the emergency room. *Crit Care*. 2005;9(2):R150-6.
34. Kenzaka T, Okayama M, Kuroki S, Fukui M, Yahata S, Hayashi H, et al. Importance of vital signs to the early diagnosis and severity of sepsis: Association between vital signs and sequential organ failure assessment score in patients with sepsis. *Internal Medicine*. 2012;51(8):871-6.

