



Universidad de Valladolid



PROGRAMA DE DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN EN
CIENCIAS DE LA SALUD

TESIS DOCTORAL

Estudio de factores predictores precoces de mortalidad a
corto y largo plazo en pacientes agudos transportados por
los servicios de emergencia prehospitalarios

Presentada por:

Rodrigo Enríquez de Salamanca Gambara
para optar al grado de Doctor por la Universidad de Valladolid

Directores:

Francisco Martín Rodríguez
Raúl López Izquierdo

"La ciencia y la vida cotidiana no pueden y no deben separarse".

Rosalind Franklin

Declaración





Universidad de Valladolid

Declaración:

D. RAÚL LÓPEZ IZQUIERDO. Profesor asociado de la Facultad de Medicina en la Universidad de Valladolid.

D. FRANCISCO MARTÍN RODRÍGUEZ. Profesor contratado doctor de la Facultad de Medicina en la Universidad de Valladolid.

CERTIFICAN:

Que Don Rodrigo Enríquez de Salamanca Gambara ha realizado bajo su dirección el trabajo de proyecto de tesis titulado "ESTUDIO DE FACTORES PREDICTORES PRECOCES DE MORTALIDAD A CORTO Y LARGO PLAZO EN PACIENTES AGUDOS TRASPORTADOS POR LOS SERVICIOS DE EMERGENCIA PREHOSPITALARIOS" para optar al Grado de Doctor/a en Medicina y Cirugía. Quienes suscriben consideran que dicho trabajo reúne todas y cada una de las condiciones para su presentación, lectura y defensa como Tesis Doctoral, y se muestran conformes con la presentación de este a tal fin. Y para que así conste donde convenga, firman el presente documento para que el doctorando presente al Departamento de Medicina de la Facultad de Medicina de la Universidad de Valladolid su trabajo para su lectura y defensa ante la Comisión que se nombre, para aspirar al título de Doctor en Medicina y Cirugía.

En Valladolid, a 20 de Junio del 2024.



Secretaría Administrativa. Escuela de Doctorado. Casa del Estudiante. C/ Real de Burgos s/n. 47011-Valladolid. ESPAÑA
Tfno.: + 34 983 184343; + 34 983 423908; + 34 983 186471 - Fax 983 186397 - E-mail: seccion.tercer.ciclo@uva.es

Código Seguro De Verificación	zH1Hteyba5cyeb5HmZozHw==	Estado	Fecha y hora
Firmado Por	Raul Lopez Izquierdo	Firmado	21/06/2024 18:08:47
	Francisco Martin Rodriguez	Firmado	20/06/2024 14:58:29
Observaciones		Página	1/1
Url De Verificación	https://portal.sede.uva.es/validador-documentos?code=zH1Hteyba5cyeb5HmZozHw%3D%3D		
Normativa	Este informe tiene carácter de copia electrónica auténtica con validez y eficacia administrativa de ORIGINAL (art. 27 Ley 39/2015).		



Secretaría Administrativa. Escuela de Doctorado. Casa del Estudiante. C/ Real de Burgos s/n. 47011-Valladolid. ESPAÑA
Tfno.: + 34 983 184343; + 34 983 423908; + 34 983 186471 - Fax 983 186397 - E-mail: seccion.tercer.ciclo@uva.es

Presentación



PRESENTACIÓN

TESIS DOCTORAL EN FORMATO DE COMPENDIO DE PUBLICACIONES.

A continuación, se enumeran los artículos originales de investigación que integran la Tesis Doctoral “Estudio de factores predictores precoces de mortalidad a corto y largo plazo en pacientes agudos transportados por los servicios de emergencia prehospitalarios”:

- 1. Enriquez de Salamanca Gambara R,** Sanz-García A, Martín-Conty JL, Polonio-López B, Del Pozo Vegas C, Martín-Rodríguez F, López-Izquierdo R. Long-Term Mortality in Patients Transferred by Emergency Medical Services: Prospective Cohort Study. *Prehosp Disaster Med.* 2023 Jun;38(3):352-359. doi: 10.1017/S1049023X23005800. Epub 2023 Jun 5. PMID: 37272384.
- 2. Martín-Rodríguez F, Enriquez de Salamanca Gambara R,** Sanz-García A, Castro Villamor MA, Del Pozo Vegas C, Sánchez Soberón I, Delgado Benito JF, Martín-Conty JL, López-Izquierdo R. Comparison of seven prehospital early warning scores to predict long-term mortality: a prospective, multicenter, ambulance-based study. *Eur J Emerg Med.* 2023 Jun 1;30(3):193-201. doi: 10.1097/MEJ.0000000000001019. Epub 2023 Apr 5. PMID: 37040664.
- 3. Enriquez de Salamanca Gambara, R.;** Sanz-García, A.; del Pozo Vegas, C.; López-Izquierdo, R.; Sánchez Soberón, I.; Delgado Benito, J.F.; Martínez Diaz, R.; Pérez-Oleaga, C.M.; López, N.M.M.; Domínguez Azpíroz, I.; et al. A Comparison of the Clinical Characteristics of Short-, Mid-, and Long-Term Mortality in Patients Attended by the Emergency Medical Services: An Observational Study. *Diagnostics* 2024, 14, 1292. <https://doi.org/10.3390/diagnostics14121292>



Agradecimientos

AGRADECIMIENTOS:

Me gustaría expresar mi gran agradecimiento a mis directores de tesis, Raúl y Francisco. Me han enseñado a ser un profesional sanitario con mira clínica, humana y científica, apostando por el conocimiento basado en la evidencia y por el espíritu crítico. Además, he aprendido de ellos a disfrutar del trabajo en equipo y a sacar adelante grandes proyectos gracias a la colaboración de personas que comparten la pasión por la ciencia.

Les agradezco también a mis padres su apoyo incondicional, el amor y el cariño que me han dado siempre y que ha sido imprescindible para que pudiera sacar adelante este proyecto. También les agradezco a mis hermanos, mis infatigables compañeros de cordada, haberme acompañado en este camino.

A mis abuelos Luis, Pilar y Guido que sé que estarían orgullosos de ver a su nieto convertirse en doctor, y en especial a mi abuela Mariú y mi tío Sergio. También quiero nombrar a toda mi familia y amigos, imprescindibles en el día a día, como inspiración personal y remanso constante en el estrés cotidiano. Nicolás, Guillermo, Juan, Marta, Enrique, Félix, Lucas, Álvaro, Sergio, Pablo... esta tesis ha sido cosa vuestra.

A mi tutora de formación especializada en medicina familiar y comunitaria Paloma Borrego Pintado, que primero fue mentora profesional, luego referente personal y finalmente una amiga incondicional que me ha impulsado a acabar esta tesis.

A mi pareja, Carmen, le agradezco su cariño y compañía, que han hecho más fácil, inspirador e interesante llevar a cabo este trabajo. Sin ti este trabajo quizá nunca se hubiera terminado.

Por último, quisiera mostrar mi máxima gratitud a todos los pacientes que han colaborado en esta investigación. Las personas son el eje de nuestra investigación y sin ellos esto no

sería posible lo que hemos conseguido. Gracias por dejarnos trabajar con vosotros cada día y gracias por confiar en nosotros.

Índice de abreviaturas

ÍNDICE DE ABREVIATURAS:

A Gap: K^+ , anion gap with K^+

A Gap U: anion gap with urea

ABC: Área bajo la curva

aCCI: age - Charlson comorbidity index

AIC: Akaike's Information Criteria

APACHE-IV: Acute Physiology and Chronic Health disease Classification System IV

AST: Aspartato transaminasa

Base (B): base excess in blood

Base (ecf): extracellular base excess

BIC: Bayesian information criteria

BUN: blood urea nitrogen

Ca⁺⁺: serum calcium concentration

CART: Cardiac Arrest Risk Triage Score

cHCO₃: calculate serum bicarbonate

CI: Cardiopatía isquémica

Cl: serum chlorine concentration

COVID-19: Enfermedad por Coronavirus-19

cSO₂: calculate oxyhemoglobin saturation

DBP: diastolic blood pressure

E: estudios

ECG: escala de coma de Glasgow

EWS: Escalas de alerta precoz

FA: Fibrilación auricular

FiO₂., fraction of inspired oxygen

GBD: Global Burden of Diseases, injuries, and Risk Factors Study

GCS: Escala de coma de Glasgow

HR: heart rate

HRa: hazard ratio;

HTA: Hipertensión arterial

IAM: Infarto agudo de miocardio

IC: intervalo de confianza;

ICa: Insuficiencia cardiaca aguda

ICC: índice de comorbilidad de Charlson

ICD: International Classification of Diseases

ICU: intensive care unit

IMV: invasive mechanical ventilation

INR: International Normalized Ratio

IQR: median interquartile ranges

IRA: insuficiencia renal aguda

K+: serum potassium concentration

MBP: mean blood pressure

MREMS: modified rapid emergency medicine score

mSOFA: modified Sepsis related Organ Failure Assessment

N: número de pacientes del estudio

NA: not applicable

Na+: serum sodium concentration

NAC: neumonía adquirida en la comunidad

NEWS2: National Early Warning Score 2

NIV: non-invasive mechanical ventilation

OHCAs: out-of-hospital cardiac arrests

OMS: Organización Mundial de la Salud

PAC: punto de atención continuada

PaFi: Cociente presión arterial de oxígeno/fracción de oxígeno inspirado

pCO₂: carbon dioxide tension

pH: acidity

POC: Punto de atención

POCT: Point-of-care testing

PVC: packed cell volume.

qSOFA: Quick-Sepsis-related Organ Failure Assessment

RAPS: Rapid Acute Physiology Score

RIC: Rango Intercuartílico

ROC: Características operativas del receptor

RR: respiratory rate

SaFi: Cociente saturación arterial de oxígeno/fracción de oxígeno inspirado

SAPS-II: Simplified Acute Physiology Score II

SARS-CoV2: Coronavirus de tipo 2 causante del Síndrome respiratorio agudo severo

SBP: systolic blood pressure

SCA: Síndrome coronario agudo

SCASEST: Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST

SEMEs: Servicios de emergencias médicas extrahospitalarias

SOFA: Sepsis related Organ Failure Assessment

SOFA: Sequential Organ Failure Assessment

SpO₂: oxygen saturation

SVA: Soporte vital avanzado

SVB: Soporte vital básico

TC: tomografía computarizada

TCE: traumatismo craneoencefálico

TCO2: total CO2 concentration

TEWS, Triage Early Warning Score

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos

UCI: unidad de cuidados intensivos.

Urea: serum urea concentration

USVA: Unidad de Soporte Vital Avanzado

USVB: Unidad de Soporte Vital Básico

ViEWS: VitalPAC early warning score.

Resumen

RESUMEN:

Estudio de factores predictores precoces de mortalidad a corto y largo plazo en pacientes agudos transportados por los servicios de emergencia prehospitalarios

Objetivos:

1. Analizar la mortalidad al año de una cohorte de pacientes transportadas por los SEMEs.
2. Realizar un análisis descriptivo de las características de los pacientes transportados por los servicios de emergencia prehospitalarios que tienen un evento adverso en los 365 días posteriores a la atención
3. Estudiar si existen posibles factores precoces útiles a nivel prehospitalario que se asocian con el evento adverso a largo plazo.
4. Analizar la capacidad pronóstica de las escalas de alerta temprana conocidas para predecir mortalidad a largo plazo.
5. Analizar cuál es la mejor escala de alerta temprana conocida para predecir mortalidad a largo plazo.
6. Estudiar si existen diferentes características en los grupos de pacientes de mortalidad no acumulada a los 30, los 180 y los 365 días.
7. Determinar los factores pronósticos precoces de mortalidad a los 30, 180 u 365 días.
8. Diseñar un modelo predictivo para los grupos de mortalidad a los 30, 180 y 365 días

Material y métodos:

Se diseñaron tres estudios (E) para los objetivos propuestos:

- E1: Este fue un estudio multicéntrico, prospectivo, observacional, controlado y realizado en ambulancia de pacientes adultos trasladados en ambulancia a departamentos de emergencia (SU) desde octubre de 2019 hasta julio de 2021 por cualquier causa. Se incluyeron un total de seis unidades de Soporte Vital Avanzado (SVA), 38 unidades de Soporte Vital Básico (SVB) y cinco hospitales de España. Se recogieron variables fisiológicas, bioquímicas, demográficas y motivos del traslado. Se realizó un análisis longitudinal para determinar los factores asociados a la mortalidad a largo plazo (cualquier causa).
- E2: Un estudio prospectivo, multicéntrico, controlado, observacional, de pacientes adultos con una enfermedad aguda atendidos por los SEMESs. El estudio involucra seis unidades de soporte vital avanzado y 38 unidades de soporte vital básico, correspondientes a cinco departamentos de emergencias en España. El resultado primario fue la mortalidad al 1 año. Se compararon 7 puntuaciones de alerta temprana: National Early Warning Score 2, VitalPAC early warning score, modified rapid emergency medicine score, Sepsis-related Organ Failure Assessment, Cardiac Arrest Risk Triage Score, Rapid Acute Physiology Score, y Triage Early Warning Score. Para comparar las puntuaciones se utilizaron el poder discriminativo [área bajo la curva característica operativa del receptor (ABC)] y el análisis de la curva de decisión (DCA). Además, se utilizó una regresión de Cox y el método de Kaplan-Meier. Entre el 8 de octubre de 2019 y el 31 de julio de 2021 se seleccionaron un total de 2.674 pacientes.
- E3: Estudio prospectivo, multicéntrico, basado en ambulancias de adultos con una enfermedad aguda. El resultado primario fue la mortalidad no acumulada (por todas las causas y hospitalaria y extrahospitalaria), por ventanas de tiempo: mortalidad a corto, medio y largo plazo (30, 180 y 365 días). Se incluyeron

variables demográficas, los signos vitales estándar, las pruebas de laboratorio prehospitalarias (POCT) y las comorbilidades. Análisis univariante y de regresión de Cox.

Resultados:

- E1: La cohorte final incluyó 1.406 pacientes. La tasa de mortalidad a un año fue del 21,6% (n = 304). La mortalidad en los dos primeros días alcanzó el 5,2% del total de pacientes; entre el día 2 y el día 30, alcanzó el 5,3%; y entre el día 31 y el día 365, alcanzó el 11,1%. Los valores bajos de Glasgow, los niveles elevados de lactato, los niveles elevados de nitrógeno ureico en sangre (BUN), la baja saturación de oxígeno, la frecuencia respiratoria alta, así como la edad avanzada y el padecimiento de enfermedades circulatorias y neurológicas fueron factores de riesgo de mortalidad a largo plazo.
- E2: El MREMS presentó el ABC más alto de 0,77 (intervalo de confianza del 95%, 0,75-0,79), significativamente mayor que el de los otros EWS. También exhibió el mejor desempeño en la curva de análisis de decisión y el índice de riesgo más alto para la mortalidad a 1 año [3,56 (2,94–4,31) para MREMS entre 9 y 18 puntos, y 11,71 (7,21–19,02) para MREMS > 18]. Entre los siete EWS probados, el uso del MREMS presentó mejores características para predecir la mortalidad a 1 año; sin embargo, todas estas puntuaciones presentan rendimientos moderados.
- E3: 4829 participantes cumplieron los criterios de inclusión, con mortalidades no acumuladas a 30, 180 y 365 días de 10,8%, 6,6% y 3,5% respectivamente. Los pacientes con riesgo de mortalidad tardía son difíciles de identificar. Los modelos de riesgo de mortalidad a 30, 180 y 365 día tuvieron áreas bajo de curva de 0,930

(IC 95%: 0,919-0,940), 0,852 (IC 95%: 0,832-0,871), y 0,806 (IC 95%: 0,778-0,833) respectivamente con buenos parámetros de validación internos. Todos los modelos incluyeron variables demográficas, signos vitales, POCT y comorbilidades. También se encontraron diferencias entre las condiciones de los pacientes de los grupos mortalidad.

Conclusiones:

1. Uno de cada cinco pacientes transportados por los SEMEs de nuestro estudio fallece pasado un año. La mortalidad en el rango de los treinta primeros días es similar a la observada entre el día treinta y trescientos sesenta y cinco.
2. Los pacientes con evento adverso al año tras el transporte de los SEMEs son pacientes de unos 81 años, con 4 comorbilidades, que viven con mayor frecuencia institucionalizados y con alteraciones iniciales de los signos vitales y valores gasométricos. Presentan con frecuencia problemas neurológicos, circulatorios, infecciosos, respiratorios y endocrinos, ingresan más en las UCIs y hospitales y precisan más medidas avanzadas en ambulancia.
3. Los factores pronósticos precoces útiles para la detección de riesgo de mortalidad al año son: la edad, las comorbilidades, el lugar de residencia o el motivo de atención, los signos vitales, los valores gasométricos iniciales, y la función renal y la hemoglobina medidos en el punto de atención.
4. Las escalas de alerta temprana (EWS) más utilizadas en los SEMEs demostraron tener una capacidad predictiva de eventos adversos a largo plazo moderada con áreas bajo la curva por debajo de 0,8.
5. De las EWS estudiadas, el modified rapid emergency medicine score (MREMS) presentó el área bajo la curva (ABC) más alto. También mostró la mejor capacidad

en la curva de análisis de decisión y el índice de riesgo más alto para la mortalidad a 1 año.

6. Las diferencias en las características en los grupos temporales de mortalidad son sutiles y pueden ser difíciles de identificar. El grupo de mortalidad de 0-30 días tiene un mayor porcentaje de traslados en SVA, precisa de más terapias avanzadas e ingresos hospitalarios o UCI. Además, tiene una mayor incidencia de enfermedad aguda potencialmente mortal. A medida que se alarga la ventana temporal, las causas de mortalidad cambian, destacando las exacerbaciones de comorbilidades preexistentes con tendencia de las constantes vitales y gasométricas a la normalidad.
7. La edad, la comorbilidad, la presión parcial de dióxido de carbono y hemoglobina son factores pronósticos precoces presentes en los grupos de mortalidad de 30, 180 y 365 días. La frecuencia respiratoria cardiaca, la escala verbal de Glasgow, el lactato, el nitrógeno ureico en sangre, la creatinina y el pH predicen mortalidad en los grupos de 30 y 180 días. La SaFi es predictora en el grupo 30 y 365. Estar institucionalizado y la presión parcial de O₂ en sangre predice mortalidad del día 31 al 180.
8. Los modelos predictivos de mortalidad a corto, medio y largo plazo desarrollados mostraron una excelente capacidad pronóstica. El modelo a 30 días fue el que presentó mejor ABC pero también un mayor número de variables y complejidad. Sin embargo, el modelo para mortalidad a largo plazo con tan solo cinco variables obtuvo mejor capacidad predictiva que los actuales sistemas de alerta temprana conocidos.

Palabras clave:

Largo plazo, escalas de alerta temprana, servicios de emergencias médicas prehospitalarios, punto de atención, biomarcadores.

Índice

ÍNDICE

1.	INTRODUCCIÓN:	1
1.1.	LOS SERVICIOS MÉDICOS DE EMERGENCIAS	1
1.1.1.	Origen de los servicios de emergencias	1
1.1.2.	Funcionamiento y estructura de los servicios de emergencias	2
1.2.	LOS RESULTADOS A LARGO PLAZO	5
1.1.1.	La importancia del largo plazo en la salud	5
1.1.2.	El largo plazo en los SEMES:	6
1.3.	VARIABLES QUE INFLUYEN EN EL LARGO PLAZO	8
1.3.1	La edad, la comorbilidad y la fragilidad:	8
1.3.2	La gravedad de la enfermedad aguda como factor de empeoramiento de la supervivencia a largo plazo:	10
1.3.3	Los biomarcadores y el largo plazo:	14
1.4.	SISTEMAS DE ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO Y BIOMARCADORES PARA LA PREDICCIÓN DE MORTALIDAD A LARGO PLAZO EN ENTORNOS PREHOSPITALARIOS	17
2.	OPORTUNIDAD DE INVESTIGACIÓN:	20
3.	JUSTIFICACIÓN DEL PROYECTO:	22
4.	HIPÓTESIS:	24
5.	OBJETIVOS:	26
6.	MATERIAL MÉTODOS Y RESULTADOS:	28
6.1.	Artículo 1	29
6.2.	Artículo 2	32
6.3.	Artículo 3	35
7.	DISCUSIÓN:	39
8.	CONCLUSIONES:	51
9.	LIMITACIONES:	53
10.	PERSPECTIVAS DE FUTURO:	55
11.	BIBLIOGRAFÍA:	57

1. INTRODUCCIÓN:

1.1. LOS SERVICIOS MÉDICOS DE EMERGENCIAS

1.1.1. Origen de los servicios de emergencias

En el siglo XXI, los Servicios de Emergencia Médica Extrahospitalaria (SEMEs) se definen como una organización funcional que realiza un conjunto de actividades secuenciales, materiales y humanas, utilizando dispositivos fijos y móviles, con medios adaptados, coordinados, iniciadas desde el mismo momento en el que se detecta la emergencia médica que, tras analizar las necesidades, desplaza sus dispositivos para actuar in situ, realizar transporte asistido si procede y transferir al paciente al centro útil de tratamiento definitivo (1).

No hace tantos años que la cobertura sanitaria ante emergencias, catástrofes o guerras era una cuestión de mero transporte heridos (2). Es difícil datar con exactitud el origen de la Medicina de Emergencias, dada la imprecisión de las fuentes históricas disponibles, pero se acepta que los SEMEs surgen gracias al avance paralelo de dos modelos de asistencia de enfermos. Por un lado, el desarrollo de la asistencia inicial in situ al paciente con traumatismos graves debido a la experiencia y conocimiento acumulado en confrontaciones bélicas. Y por otro, el desarrollo tecnológico y descubrimientos en bioingeniería en las últimas décadas, que, sumado con la experiencia adquirida en los sistemas sanitarios civiles, ha mejorado el tratamiento de la enfermedad cardiovascular (3). Como dijo el profesor Manfred Kirschner en 1938 en el Congreso Nacional Anual de Cirugía de Alemania: *“El ideal de la medicina de emergencia es que un médico se acerque al paciente en el lugar del accidente”* y así los países fueron desarrollando

progresivamente sus diferentes sistemas de emergencias (4). Por ejemplo, en 1965 fue puesta en marcha la primera ambulancia con un desfibrilador portable en Belfast, creando así una de las primeras unidades de emergencia extrahospitalaria de cuidados coronarios (5) y en 1973, Alemania fue el primer país en establecer un sistema de rescate aéreo a nivel nacional (4). En el origen de los SEMEs subyace, por tanto, la necesidad de aumentar la supervivencia de patología cardíaca y traumática aguda.

Con el tiempo, los SEMEs han demostrado que tienen un papel clave en el manejo de estas y otras muchas patologías, disminuyendo el tiempo hasta la primera atención especializada tras el evento (6), permiten intervenciones tempranas con manejo avanzado de patologías en entornos extrahospitalarios (7–10) y demostrando reducir la morbimortalidad general (10–13).

1.1.2. Funcionamiento y estructura de los servicios de emergencias

En la actualidad los, SEMEs, se dividen fundamentalmente en dos modelos: el 'angloamericano' cuya atención al paciente la realizan por paramédicos y el 'franco-alemán' con médicos asistenciales. En el primero modelo se podría resumir en que lo importante es “llevar el paciente al hospital” y en el segundo es “llevar el hospital al paciente”. Sin embargo, estos modelos cada vez tienden a homogenizarse más, y en los países que anteriormente tenían paramédicos, la participación de los médicos está aumentando y viceversa (14,15).

No obstante, los SEMEs españoles tienen características propias que les diferencian de otros modelos. Están configurados dentro del Sistema Nacional de Salud en un Estado de las Autonomías y cuenta con 37 años de funcionamiento desde la promulgación de la Ley General de Sanidad (Ley 14/1986, de 25 de abril), lo que ha permitido su consolidación y también una continua adaptación a las nuevas necesidades de la sociedad. Esta ley

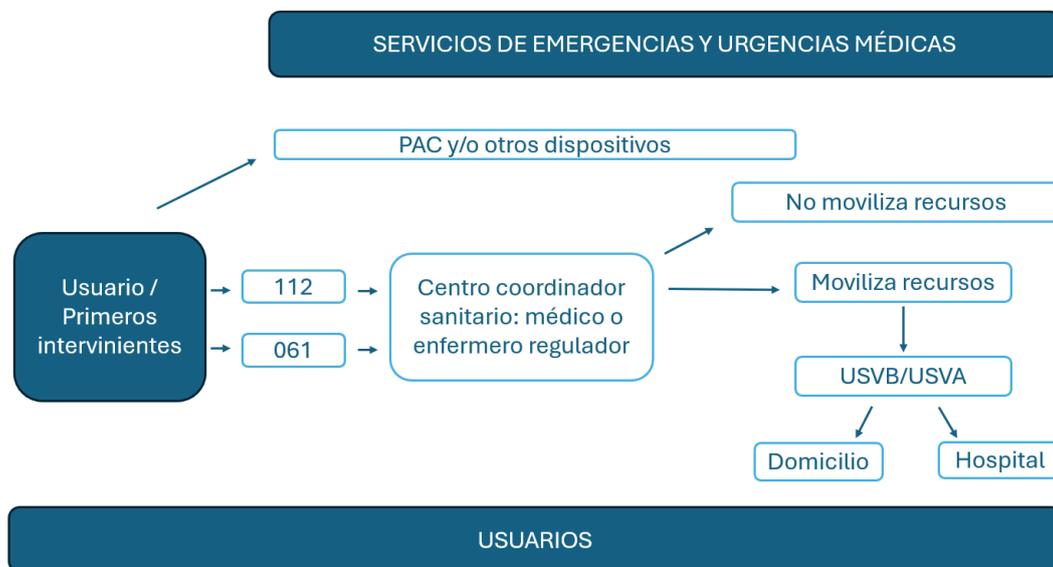
garantiza la cobertura universal a toda la población, la equidad en el acceso, la financiación pública a través de los presupuestos generales del Estado, la descentralización tanto política como de gestión de la mayoría de las funciones sanitarias en las Comunidades Autónomas, la gestión pública, la participación social, la concepción integral de la atención a la salud, la integración en el SNS de todos los servicios sanitarios públicos y la organización territorial de los servicios en áreas de salud y zonas básicas de Salud (1,3,15).

Gracias a esta ley los SEMEs de cada comunidad autónoma han podido integrar distintos servicios del sistema de salud como los Servicios de Urgencias de Atención Primaria, Servicios de Emergencias, Servicios de Urgencias Hospitalarios y Servicios de Medicina Intensiva, así como servicios no sanitarios como las Fuerzas de Seguridad, Servicios de Extinción de Incendios y Servicios de Protección Civil, todos ellos bajo la coordinación de un Centro de Coordinación de Urgencias, centralizador de la demanda y gestor de los recursos. Los SEMEs de España son, por tanto, un eslabón en la cadena asistencial sanitaria para atender al paciente crítico y no crítico, que habitualmente precisará cuidados hospitalarios y posthospitalarios (15).

Las demandas de asistencia de los SEMEs se realizan a través del teléfono 112, 061, o a través de un número específico cuando la llamada proviene de Atención Primaria. Los operadores o gestores de emergencias telefónicos recogen en primera instancia geolocalización, filiación, edad y sexo. A continuación, si es preciso, la llamada es transferida a un médico o enfermero regulador, que mediante una entrevista clínica interroga acerca de los signos y síntomas guía para intentar determinar la gravedad de la enfermedad. Finalmente, cuando el caso precisa de evacuación y/o atención sanitaria se envía el recurso más adecuado: una Unidad de Soporte Vital Básico (USVB), que consta de dos técnicos de emergencias o una Unidad de Soporte Vital Avanzado (USVA), con

dos técnicos de emergencias, una enfermera y un médico de emergencias, o un equipo de atención primaria de SUAP con médico y enfermera (ver figura 1). En la actualidad se están empezando a implementar también los USVA con dos técnicos y una enfermera. Una vez en el punto de atención, en caso de que acuda un equipo de enfermería y médico, ya sean de emergencias o del SUAP, se realiza una valoración in situ de la gravedad de la situación para valorar si el paciente precisa atención inmediata, o precisa traslado hospitalario o puede ser dado de alta en el lugar de los hechos (1).

Figura 1: Cadena de asistencia de emergencias y urgencias médicas



PAC: punto de atención continuada; USVB: Unidad de Soporte Vital Básico; USVA: Unidad de Soporte Vital Avanzado

Modificada de Barroeta Urquiza J, Boada Bravo N. Los servicios de emergencia y urgencias médicas extrahospitalarias en España. Alcobendas, Madrid: Mensor; 2011.

1.2. LOS RESULTADOS A LARGO PLAZO

1.1.1. La importancia del largo plazo en la salud

La medición de resultados de salud a largo plazo es una parte fundamental para la medición de impacto de las medidas de salud. La buena salud, es una cuestión de por vida y, por tanto, el seguimiento a largo plazo es una parte importante de la evaluación de cualquier condición o tratamiento médico (16).

Los ensayos clínicos con medición de resultado a largo plazo pueden parecer menos relevante, más costos y difíciles de organizar que los ensayos a corto plazo, especialmente en países que no cuentan con bases de datos nacionales que contengan la información necesaria para hacer un seguimiento mantenido en el tiempo (17). Pero, las consecuencias a largo plazo que tienen las intervenciones en salud son fundamentales para su posterior aceptación. Por ejemplo, la detección precoz de enfermedades con pruebas de diagnósticas de cribado del cáncer de mama y colorrectal o tratamientos profilácticos destinados a la prevención de futuros cánceres que, hasta que no se probaron mediante múltiples estudios que estas intervenciones mejoran el pronóstico de las enfermedades a largo plazo, no tuvieron una aceptación internacional (18–21). La valoración a largo plazo también es importante para evaluar si los tratamientos terapéuticos son realmente efectivos pasado un determinado tiempo. Esto es así, porque pueden surgir hallazgos clínicamente importantes varios meses o años después de completar el tratamiento e interrumpir el seguimiento y hacer un análisis temprano de la intervención puede dar una visión distorsionada del valor de un tratamiento (22,23). Por ejemplo, en el contexto de la reciente pandemia de COVID-19 la Organización Mundial de la Salud pidió que se realicen investigaciones adicionales sobre el efecto de las intervenciones terapéuticas iniciales en los resultados a largo plazo para poder generar un conocimiento más amplio

sobre los efectos de las terapias contra el coronavirus SARS-CoV-2 (24) y solo alguna de todas las intervenciones que se probaron fueron consistentes en el tiempo (25).

De hecho, en el tratamiento de las enfermedades agudas graves, los resultados a largo plazo empiezan a ganar protagonismo. La detección del paciente con riesgo de deterioro a lo largo del tiempo tras el evento agudo y llevar medidas de prevención que impacten en la salud se ha demostrado como eficaz en múltiples estudios (26–29). Hacer promoción de la salud tras un evento agudo para prevenir mortalidad es lo que se conoce como prevención terciaria. La prevención terciaria se centra en la gestión a largo plazo de las enfermedades crónicas, la rehabilitación, la terapia física, la terapia ocupacional y otros servicios de apoyo. De esta manera limita el impacto de la enfermedad, controla los síntomas, prevenir complicaciones adicionales y mejorar la calidad de vida de los pacientes (30–33). Este concepto ha revolucionado el tratamiento y la visión de las enfermedades, por ejemplo, en las últimas guías de práctica clínica de manejo de parada cardiopulmonar de la European Resuscitation Council se habla de la importancia de actuación a este nivel como quinto eslabón de la cadena de supervivencia de una parada cardiorrespiratoria (7).

La supervivencia a largo plazo sin discapacidad y la calidad de vida puede ser más importante para los pacientes que la supervivencia a cualquier coste (34,35), lo que lleva a reflexionar si en el triaje inicial de una enfermedad aguda deberíamos tener en cuenta también los resultados a largo plazo para ofrecer el mejor resultado posible (36).

1.1.2. El largo plazo en los SEMES:

Los SEMES ha demostrado su importancia para disminuir la morbimortalidad general de diferentes enfermedades agudas, entre estas podemos citar los síndromes coronarios agudos o la patología traumática (10–13). Sin embargo, la evolución demográfica y

epidemiológica de la población genera nuevos problemas de salud relacionados, por ejemplo, con el envejecimiento de la población y con el aumento de la prevalencia de enfermedades crónicas, que tienen un impacto directo en el sistema prehospitalario con enfermedades cada vez más complejas de interpretar (37,38). Además, la mayoría de los estudios no miden resultados más allá de los 30 días y ante este nuevo cambio de paradigma los estudios tampoco están midiendo el impacto en salud de las actuaciones de los SEMESs. La mortalidad a largo plazo analizada entre los pacientes atendidos por los SEMESs es más del doble de la mortalidad a corto plazo (tabla 1).

Tabla 1: Mortalidad acumulada.

Autor	País y año	Tipo de SEMEs	N	Mortalidad: días		
				1-2	30	365
Magnusson C, et al (39)	Suecia 2020	USVA con enfermero	4465	2%	4.7%	15.8%
Elbaz-Greener G, et al (40)	Israel 2021	Registro de llamadas SEMEs	64.320	-	2.5 %	7.6%
Björkman, et al (41)	Finlandia 2021	Helicóptero SEMEs	36751	20%	27.4%	32.2%
Bøtker M.T, et al (42)	Dinamarca 2017	USVB y USVA con médico	142125	3,2%	6%	12.9%

SEMEs: servicios de emergencias médica extrahospitalarias; USVB: Unidad de Soporte Vital Básico; USVA: Unidad de Soporte Vital Avanzado

Si bien es cierto que la heterogeneidad de los hallazgos puede deberse al tipo de organización de los sistemas de emergencia de cada país y el modelo de emergencias que

predomina, pero parece que, tras la intervención de los SEMES, los pacientes tienen tasas de riesgo de mortalidad mayores a las de la población general. Además, este aumento en el riesgo de muerte persistió durante los siguientes 1-3 años, con tasas de mortalidad lo suficientemente elevadas como para preguntarnos sobre qué puede estar influyendo en estos resultados (41).

1.3.VARIABLES QUE INFLUYEN EN EL LARGO PLAZO

De los estudios citados en la Tabla 1 podemos ver que la edad, el género, el tipo de enfermedad y síntoma atendido por los SEMEs son factores de mal pronóstico para el deterioro tardío de los pacientes, pero con discordancia los estudios y entre otras variables (39-42). Esto sugiere la necesidad de seguir estudiando los factores que influyen en el resultado a largo plazo e intentar detectar los posibles factores potencialmente modificables y precozmente detectables (39-42). De hecho, en otros ámbitos, como en el de las urgencias hospitalarias o las unidades de cuidados intensivos, las variables que influyen en el largo plazo han sido más estudiadas (43-45):

1.3.1 La edad, la comorbilidad y la fragilidad:

El envejecimiento de la población europea supone que la proporción de personas mayores de 80 años se duplicó entre 2001 y 2020. Además, se estima que de 2015 a 2050, el número de personas en todo el mundo de 80 años o más se triplicará, pasando de 125 millones a 434 millones (46,47). Las atenciones de los pacientes de edad avanzada son cada vez más frecuentes en los SUH y SEMESs (48-50). Esto se explica por el envejecimiento poblacional global, la fragilidad, las reagudizaciones en sus patologías crónicas. También se explica por la dificultad sobreañadida que tienen estos pacientes

para acceder a los SUH o servicios de atención primaria (AP) por su propio pie y por la falta de planificación de prevención de ingresos innecesarios (51–53).

Parece lógico pensar que la edad influye en el resultado de las enfermedades y de hecho, ha sido estudiada en diferentes escalas pronósticas como factor independiente de mortalidad (54). Pero pese a las revisiones que existen no se ha podido demostrar como único factor determinante (55,56).

De hecho, han aumentado las publicaciones que estudian las diferentes condiciones se consideran importantes para comprender la mortalidad y morbilidad asociadas con el paciente anciano en estado crítico y que demuestran que la edad no es condición per se de mortalidad (57,58).

La edad avanzada se relaciona con acumulación de factores de riesgo a lo largo de la vida, con el desarrollo de enfermedades crónicas, la inmunosenescencia, la disminución de la reserva fisiológica de los sistemas y de la reserva funcional normal (59). Por tanto, la edad se asocia con el concepto de fragilidad, condición caracterizada por la pérdida de reservas biológicas, falla de los mecanismos homeostáticos y vulnerabilidad a una variedad de resultados adversos, como caídas, discapacidad, hospitalización, deterioro cognitivo y la necesidad de atención de cuidados (60). La fragilidad ha demostrado ser una variable que influye en la supervivencia de los pacientes de UCI (61). Por otro lado, la proporción de pacientes con comorbilidades y el número de comorbilidades por paciente aumenta con la edad. El número medio de comorbilidades por paciente es de $2,6 \pm 2,2$ en pacientes de 65 a 84 años y de $3,6 \pm 2,3$ en pacientes de 85 años o más (62). Se han desarrollado puntuaciones compuestas basadas en códigos ICD-9 o ICD-10, como el índice de comorbilidad de Charlson (ICC) (63). La puntuación evalúa el número, pero

también la gravedad de las comorbilidades. El ICC ha sido validado en pacientes críticos y predice la mortalidad (64).

De hecho, más que la edad cronológica, las escalas de riesgo con mejor capacidad pronóstica de mortalidad a corto y largo plazo para pacientes de edad avanzada son las que incluyen variables comórbidas y de fragilidad (65,66). Pero ante la dificultad de medir variables funcionales en los estudios, la edad cronológica y la multimorbilidad se utilizan a menudo como sustitutos de la fragilidad (67).

Por tanto, vemos que la edad, la comorbilidad, la fragilidad y la mortalidad son conceptos que están relacionados, sin embargo, no son factores exclusivos o inherentes a la senectud, por tanto, poner un punto de corte a la edad para establecer pronósticos siempre se debe de tomar con cautela, aunque no deja de ser importante medirla y estudiarla en su conjunto.

1.3.2 La gravedad de la enfermedad aguda como factor de empeoramiento de la supervivencia a largo plazo:

Otro factor asociado con la supervivencia tanto a corto como a largo plazo de los pacientes es el de la propia enfermedad aguda. El impacto puede depender de varios factores, como la gravedad de la enfermedad aguda, la respuesta del paciente al tratamiento y la presencia de condiciones médicas subyacentes (32,68).

Las enfermedades agudas pueden desencadenar una respuesta inflamatoria sistémica en el cuerpo, lo que puede llevar a daño en los órganos y sistemas. Esta respuesta inflamatoria puede persistir incluso después de que se haya controlado la enfermedad aguda inicial, lo que podría aumentar el riesgo de desarrollar complicaciones a largo plazo

(69–71). Por ejemplo, tradicionalmente, la NAC se ha considerado una infección respiratoria aguda que puede tener complicaciones a corto plazo, como empiema, absceso pulmonar o sepsis. Sin embargo, a medida que se acumulan los datos sobre los resultados a largo plazo, la NAC se reconoce cada vez más como una enfermedad sistémica que puede afectar la salud a largo plazo (72,73).

También es cierto que no todas las enfermedades agudas tendrán un impacto significativo en el pronóstico a largo plazo. Muchas enfermedades agudas se resuelven por completo después del tratamiento y no tienen un efecto duradero en la salud del paciente. Pero en algunos casos y especialmente cuando la enfermedad aguda es grave o está asociada con complicaciones significativas, podría influir en el pronóstico a largo plazo (ver tabla).

Tabla 2: Revisión sistemática sobre la mortalidad a largo plazo de las enfermedades agudas.

Área	Contenido relevante del artículo	Autores	Origen	Año
Cardiovascular	La mortalidad global en los infartos agudos de miocardio con elevación del segmento ST intrahospitalaria, en un registro de más de 6000 pacientes a 30 días y a 1 año fue del 5,4%, 8,1% y 14,4%.	Aziz F, et al (74).	Malasia	2021
	Mas de 3000 pacientes con insuficiencia cardiaca aguda. La mortalidad por todas las causas a 30 días y 1 año fue del 15,30% y 32,27%, respectivamente.	Wang GG, et al (75).	China	2017
	67 estudios. Pacientes que sobrevivieron al alta hospitalaria o a los 30 días de una parada cardiaca extrahospitalaria, 77,3%, 69,6%, 62,7%, 46,5% y el 20,8% sobrevivieron a 1, 3, 5, 10 y 15 años respectivamente.	Chin YH, et al (76).	Revisión sistemática	2022

	3.335 pacientes con ICA las tasas de mortalidad y muerte cardiovascular a 5 años fueron del 55,4% y 49,6%, respectivamente	Li Y, et al (77).	China	2021
	Dos estudios informaron una mortalidad pacientes con síncope del 4,9% y del 21% a los 30 meses y 4,2 años de seguimiento.	Leafloor CW (44).	Revisión sistemática	2020
Cerebrovascular	N 313162. La supervivencia global a un accidente cerebrovascular agudo fue del 79,4% a los 3 meses, del 73,0% al año, del 52,8% a los 5 años y del 36,4% a los 10 años.	Peng Y, et al (78).	Nueva Zelanda	2022
	N 15527. La mortalidad a 15 años en los supervivientes a un accidente cerebrovascular agudo a 30 días fue del 17,0 %.	Ekker MS, et al (79).	Países bajos	2019
	N 5259. La supervivencia relativa de los pacientes, fue del 82, 79, 77, 72 y 62% en 1, 2, 3, 5 y 10 años tras un accidente cerebrovascular agudo	Romain G, et al (80).	Francia	2019
Aparato respiratorio	6.971 pacientes Hay una disminución de la supervivencia a largo plazo entre los pacientes hospitalizados con NAC después de ajustando por comorbilidades y envejecimiento.	Bordon J, et al (81).	EEUU	2010
	3284 después de la hospitalización por neumonía las tasas de mortalidad a 30 días, 1 año y al final del estudio fueron del 12%, 28% y 53%. La mortalidad se correlaciona con la gravedad inicial de la neumonía	Johnstone J, et al (82).	Canadá	2008
	N 182848. Las tasas de mortalidad hospitalaria a corto plazo y a 1 año fueron del 10,9 % y 23 % de los pacientes con NAC	Blanc E, et al (72).	Francia	2021
Enfermedad renal	82 estudios (con 2.017.437 participantes), riesgo de muerte tras IRA con un HRa: 1,80; IC del 95 %: 1,61-2,02; 13,19 frente a 7,26 muertes por 100 personas-año).	See EJ, et al (83).	Revisión sistemática	2019
	N 62.096 pacientes. Mayor riesgo de reingreso, resultado adversos y mortalidad en pacientes con lesión renal aguda en supervivientes de UCI.	Horkan CM, et al (84).	EEUU	2015
	N 298. los pacientes con COVID-19 que desarrollan IRA tenían un mayor riesgo de mortalidad por un período prolongado.	Hadadi A, et al (85).	Iran	2022

Trauma	N 428. El mayor impacto en el resultado a largo plazo en los supervivientes está determinado por la gravedad del traumatismo craneoencefálico.	Martino C, et al (86).	Italia	2020
	N 991. Pacientes con un TCE sin afectación del la ECG y con TC normal que se revisaban a los 6 meses. El 56% tuvo una recuperación incompleta.	Madhok DY, eta al (87).	EEUU	2022
	N 833. Pacientes intervenidos por una fractura de cadera. Al año el 20.5% habían fallecido.	Ferris H, el al (88).	Irlanda	2023
	N 3565. La mortalidad a los 720 días posteriores al alta fue del 22,8%. El estado funcional al alta hospitalaria predice la mortalidad a largo plazo	Peetz AB, et al (89).	EEUU	2016
	N 15649. Mortalidad de pacientes >65 años lesionados al año: 20.3%	Newgard, CD, et al (90).	EEUU	2019
Enfermedades infecciosas	En el primer año después del episodio inicial de sepsis, aproximadamente el 60 % de los supervivientes de sepsis tienen al menos un episodio de rehospitalización, que con mayor frecuencia se debe a una infección y uno de cada seis supervivientes de sepsis muere.	Shankar-Hari M, et al (91).	Revision sistemática	2016
	N 960. Aumento del 22.1% de mortalidad frente a grupo control durante los 2 siguientes años	Prescott HC, et al (92).	EEUU	2016
	N 94748. Un año después del alta hospitalaria, el 15% de los supervivientes de la sepsis habían muerto, y entre el 6% y el 8% morían por año durante los cinco años siguientes.	Shankar-Hari M, et al (93).	Inglaterra	2019
	27 estudios. Sobrevivir a la sepsis puede estar asociado con un riesgo excesivo a largo plazo de eventos cardiovasculares tardíos que puede persistir durante al menos 5 años después del alta hospitalaria.	Kosyakovsky LB, et al (94).	Revisión sistemática	2021

COVID-19: Enfermedad por Coronavirus-19; ECG: escala de coma de Glasgow; IC: intervalo de confianza; ICa: insuficiencia cardiaca aguda; IRA: insuficiencia renal aguda; HR; hazard ratio; N: número de pacientes del estudio; NAC: neumonía adquirida en la comunidad; TC: tomografía computarizada; TCE: traumatismo craneoencefálico; UCI: unidad de cuidados intensivos.

1.3.3 Los biomarcadores y el largo plazo:

En los últimos años se ha desarrollado mucho conocimiento sobre que biomarcadores predicen mejor la gravedad de la enfermedad y como hemos dicho, ésta, puede determinar el resultado a largo plazo. Una definición de consenso de 2001 establece que un biomarcador es "una característica que se mide y evalúa objetivamente como un indicador de procesos biológicos normales, procesos patógenos o respuestas farmacológicas a una intervención terapéutica"(95). Se podría resumir en "casi cualquier medición que refleje una interacción entre un sistema biológico y un peligro potencial" (96).

En primer lugar, los biomarcadores deben tener características de prueba clínicamente útiles. Idealmente, el área bajo la curva característica operativa del receptor (AUROC) debería acercarse a 1 y debe ser mayor que 0,5 para cualquier biomarcador utilizado para distinguir entre estados patológicos y no patológicos. También deben ser relativamente fáciles de obtener, rápidamente mensurables y generalizables (97). En general, la capacidad de medir e interpretar un biomarcador en las primeras etapas de la progresión de la enfermedad es útil, de modo que pueda usarse para dirigir el tratamiento y potencialmente alterar el curso de la enfermedad (98).

Por lo tanto, los biomarcadores pueden ser desde constantes vitales, hasta pruebas de imagen o pruebas de laboratorio de muestras de sangre u otros tejidos:

1.3.3.1 *Constantes vitales:*

Las constantes vitales incluida la frecuencia respiratoria, la saturación de oxígeno, la presión arterial, el pulso, la temperatura y la evaluación del estado neurológico, son los biomarcadores más simples, económicos y probablemente más importantes que se recopilan a diario sobre pacientes agudos (99). Numerosos estudios han informado que

los cambios en los signos vitales ocurren varias horas antes de un evento adverso grave (100–102).

La mayoría de las desviaciones de los signos vitales en los departamentos de urgencias se asocian con un aumento de la mortalidad al día, la mortalidad a los 30 días y el ingreso en la UCI (103). Pero también se está empezando a demostrar su asociación con la mortalidad a largo plazo (39,40).

1.3.3.2 *Gasometría:*

Una gasometría arterial es una prueba que mide la presión arterial de oxígeno (PaO_2), la presión arterial de dióxido de carbono (PaCO_2), la acidez (pH), la saturación de oxihemoglobina (SaO_2) y la concentración de bicarbonato (HCO_3) en la sangre arterial, generalmente con el fin de evaluar la ventilación y/o el estado ácido-base. Algunos analizadores de gases en sangre también miden los niveles de metahemoglobina, carboxihemoglobina, hemoglobina e niveles extracelulares de iones de hidrógeno, sodio, potasio y otros electrolitos/metabolitos (104). Sin embargo, dado que puede resultar difícil obtener la muestra necesaria de sangre arterial la gasometría venosa es un buen método alternativo para estimar el dióxido de carbono y el pH sistémicos (105). Realizar una gasometría venosa es particularmente conveniente en unidades de emergencias ya sea de forma periférica o desde un catéter venoso central del cual se puede obtener sangre venosa rápida y fácilmente.

La gasometría se usa para diagnosticar trastornos respiratorios, circulatorios y metabólicos y para guiar respuestas a intervenciones terapéuticas (104). Pero la gasometría también se usa con fines pronósticos en patologías múltiples patologías agudas como la pancreatitis aguda (106), la insuficiencia cardiaca aguda (107), los politraumatismos (108), los pacientes COVID-19 en estado crítico (109), la insuficiencia

renal aguda (110) o el síndrome de distrés respiratorio (111) en entornos de departamentos de urgencias y en unidades de cuidados intensivos o plantas de hospitalización. En general, un pH bajo, ya sea por acidosis metabólica, respiratoria o mixta, con cifras de pCO₂ alteradas, PaO₂ bajas, hipo o hiperpotasemia e hipocalcemia se han identificado como factores de mal pronóstico en diferentes escenarios (102-108).

1.3.3.3 Lactato:

El lactato es un compuesto orgánico que se produce como resultado del metabolismo anaeróbico de la glucosa. La elevación de los niveles de lactato en sangre suele ser causada principalmente por un desequilibrio entre el suministro de oxígeno local o sistémico y el consumo de oxígeno (112).

En situaciones de emergencia, como el trauma grave, el shock séptico o la insuficiencia cardíaca aguda, el metabolismo anaeróbico se activa debido a la falta de oxígeno y el cuerpo produce lactato como resultado. La acumulación de lactato en la sangre puede indicar un estado de hipoperfusión tisular, es decir, una disminución del flujo sanguíneo a los tejidos y por tanto un estado de gravedad (113–116).

Varios estudios han demostrado una asociación entre niveles elevados de lactato en sangre y una mayor mortalidad en pacientes con enfermedades críticas. Además, el aclaramiento efectivo de lactato es una señal de mejores resultados (113,117).

Los niveles de lactato pueden ayudar a identificar a los pacientes que están en mayor riesgo y que podrían requerir una intervención médica urgente (118). En el entorno prehospitalario, la medición del lactato se ha utilizado para guiar la toma de decisiones clínicas, como la necesidad de resucitación agresiva, la elección del destino del transporte

(por ejemplo, a un centro especializado en trauma) o la priorización de recursos en situaciones de múltiples víctimas (119,120).

1.4. SISTEMAS DE ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO Y BIOMARCADORES PARA LA PREDICCIÓN DE MORTALIDAD A LARGO PLAZO EN ENTORNOS PREHOSPITALARIOS

Ya que los SEMEs se enfrentan diariamente al desafío de evaluar y tratar de manera rápida y efectiva todo tipo de enfermedades agudas, en diferentes escenarios extrahospitalarios y con recursos limitados, existe un gran interés en desarrollar e implantar nuevas tecnologías que ayuden en el manejo de estos pacientes (39,121). Además, como se comentó anteriormente, los SEMEs, cada vez atienden un espectro de patologías cada vez más amplio, en pacientes y escenarios cada vez más complejos (37,50).

En este sentido, las escalas predictivas de riesgo o Early Warning Scores (EWS) han ayudado mucho en los últimos años a la hora de detectar al paciente con riesgo de deterioro precoz (122,123). Mediante la medición de biomarcadores como las constantes vitales, que son fácilmente accesibles para el clínico, rápidas, no invasivas e incluso monitorizables se han propuesto múltiples EWS (tabla 3). Pero debido a la cantidad de puntajes disponibles, los profesionales de la salud se encuentran con el dilema de cuál de todas es la mejor (124). Esto está motivado por la falta de evidencia sobre el rendimiento en diferentes escenarios posibles o, en ocasiones, debido a precisiones cuestionables (125).

Tabla 3: Escalas evaluadas en este estudio y parámetros fisiológicos y clínicos medidos.

	QSOFA (126)	MEWS (127)	NEWS2 (128)	ViEWS (129)	TEWS (130)	RAPS (131)	MREMS (132)	CART (133)
FR	X	X	X	X	X	X	X	X
SAO2			X	X			X	
O2			X	X				
FIO2								
FC		X	X	X	X	X	X	X
PAS	X	X	X	X	X		X	
PAM						X		X
T ^a		X	X	X				
GCS	X					X	X	
AVPU		X	X	X	X			
EDAD							X	X

Fr frecuencia respiratoria, SaO2 saturación de oxígeno, O2 oxígeno suplementario, FiO2 fracción inspirada de oxígeno, Fc frecuencia cardíaca, PAS Presión Arterial Sistólica, PAM Presión Arterial Media, T^a Temperatura, GCS Escala de coma de Glasgow, AVPU alert, verbal, pain, unresponsive. CART, Cardiac Arrest Risk Triage Score; MREMS, modified rapid emergency medicine score; NEWS2, National Early Warning Score 2; qSOFA, Quick-Sepsis-related Organ Failure Assessment, RAPS, Rapid Acute Physiology Score; TEWS, Triage Early Warning Score; ViEWS, VitalPAC early warning score.

Las capacidades predictivas de estas escalas han demostrado ser útiles a la hora de evaluar el riesgo de deterioro precoz, gracias a que sabemos que estas variables se alteraran antes del deterioro del paciente y se utilizan para anticipar el resultado adverso (134,135).

Los EWS han seguido evolucionando gracias a los avances tecnológicos de los últimos años y cada vez más biomarcadores se pueden medir a la cabecera del paciente. Biomarcadores como los parámetros gasométricos, la troponina, el lactato, el NP pro BNP, la urea o la creatinina solo estaban al alcance de entornos hospitalarios, pero ahora gracias a dispositivos portátiles de point-of-care testing (POCT), se pueden medir también partir de muestras de sangre venosa, arterial o capilar de manera rápida y fiable en

entornos prehospitalarios (116,136–138). Estos POCT se pueden usar como prueba complementaria independiente o como un biomarcador adicional para calcular riesgo integrado en EWS (139–141). Sin embargo, este tipo de escalas se han validado en patologías concretas, entornos hospitalarios o en sistemas sanitarios con criterios de priorización de pacientes diferentes al nuestro. De ahí que investigar la utilidad de estas escalas en el seno del nuevo paradigma actual requiera profundizar en qué variables medimos y cuales deberíamos medir (142).

De la revisión de la literatura concluimos que en la mayoría de los estudios que evalúan la capacidad de las EWS y los POCT para medir el riesgo de mortalidad que tienen los pacientes en entornos prehospitalarios no miden resultados más allá de los 30 días tras la atención de los SEMESs (125).

Por tanto, la mayoría de estas escalas no están validadas para predecir supervivencia más allá de los 30 días a pesar de que la supervivencia a largo plazo es difícil de predecir. En un estudio finlandés de una cohorte de 2.053 pacientes críticos tratados por los SEMESs que fueron clasificados por los médicos como “sin posibilidad de supervivencia a largo plazo”, se vio que el 26% de los pacientes seguían vivos al año. Por lo que el pronóstico basado en el juicio clínico debe manejarse con mucho cuidado y la decisión que puedan derivar de ello, como la limitación de la atención avanzada debe tomarse con cautela (143). En la era de la medicina de precisión esto nos enfrentamos al desafío de ofrecer la mejor fiabilidad diagnóstica posible para tomar las decisiones clínicas más acertadas posibles (144).

Las escalas deben usar variables adaptadas al contexto para el que se hayan desarrollado y validado, ser fáciles de usar y emplear variables fácilmente obtenibles para ser aplicadas con rapidez en un contexto de emergencia en entornos extrahospitalarios. Aunque la

utilización de scores para la predicción de resultado a largo plazo en entornos hospitalarios sí está algo más desarrollada, precisa de biomarcadores y test que en los SEMEs no están validadas y muchas veces no están disponible (44,114,145,146). Por lo tanto, no existen hasta ahora herramientas que nos ayuden en la estratificación del riesgo de deterioro tardío en pacientes atendidos por los SEMESs en entornos prehospitalarios atendidos por cualquier causa.

2. OPORTUNIDAD DE INVESTIGACIÓN:

Dado que los resultados a largo plazo de los pacientes transportados por SEMEs de alta prioridad y las variables que afectan a la misma han sido poco estudiados, creemos que

existe una oportunidad para generar conocimiento en este campo. Además, la detección precoz de pacientes que podrían beneficiarse de tratamientos de prevención terciaria hace que se trate de un tema de actualidad. Aprovecharemos los avances en EWS y POCT para intentar desarrollar una herramienta que nos ayude en la toma de decisiones.

3. JUSTIFICACIÓN DEL PROYECTO:

Conocemos los factores precoces que influyen a la supervivencia a corto plazo en pacientes transportados por los SEMEs de alta prioridad, pero no sabemos si estos mismos factores pueden ser utilizados para predecir mortalidad a largo plazo. Usaremos el conocimiento que se ha generado en este campo en los últimos años, así como las nuevas herramientas de detección temprana de enfermedad aguda para identificar pacientes con

riesgo de deterioro tardío en el ámbito de las emergencias prehospitalarias. Miraremos que ha pasado con los pacientes trasladados por los SEMEs unos meses más tarde de la atención, generando valiosa información nueva con poco gasto adicional.

4. HIPÓTESIS:

La observación clínica y la literatura revisada nos hace pensar que gracias a las nuevas tecnologías existe la oportunidad y la necesidad de investigar acerca de la identificación de factores predictivos precoces para los pacientes transportados por servicios de emergencia médica prehospitalaria con alto riesgo de deterioro no solo a corto plazo sino también a largo plazo. Creemos que estos factores podrían tener patrones comunes y constituir grupos de especial interés clínico, lo cual nos ayudaría a su identificación y la adecuación del uso de recursos sanitarios.

5. OBJETIVOS:

Este trabajo pretende generar conocimiento sobre los resultados de supervivencia de los pacientes transportados por los servicios de emergencias prehospitalarias. Buscamos generar una herramienta para estratificar el riesgo de deterioro a lo largo del tiempo en pacientes que precisan atención prehospitalaria por enfermedad aguda.

Por tanto, en base a la hipótesis de trabajo expuesta y los tres artículos científicos originales publicados que integran este trabajo se proponen los siguientes objetivos principales:

1. Analizar la mortalidad al año de una cohorte de pacientes transportadas por los SEMEs.
2. Realizar un análisis descriptivo de las características de los pacientes transportados por los servicios de emergencia prehospitalarios que tienen un evento adverso en los 365 días posteriores a la atención
3. Estudiar si existen posibles factores precoces útiles a nivel prehospitalario que se asocian con el evento adverso a largo plazo.
4. Analizar la capacidad pronóstica de las escalas de alerta temprana conocidas para predecir mortalidad a largo plazo.
5. Analizar cuál es la mejor escala de alerta temprana conocida para predecir mortalidad a largo plazo.
6. Estudiar si existen diferentes características en los grupos de pacientes de mortalidad no acumulada a los 30, los 180 y los 365 días.
7. Determinar los factores pronósticos precoces de mortalidad a los 30, 180 u 365 días.
8. Diseñar un modelo predictivo para grupos de mortalidad a los 30, 180 y 365 días

6. MATERIAL MÉTODOS Y RESULTADOS:

El 28 de octubre de 2022 el Comité de Ética de la Investigación con medicamentos del Área de Salud Valladolid Oeste emitió un informe favorable para realizar los estudios que se presentan a continuación con Código de Referencia: 22-PI149

Long-Term Mortality in Patients Transferred by Emergency Medical Services: Prospective Cohort Study

Rodrigo Enriquez de Salamanca Gambara, Ancor Sanz-García, José L. Martín-Conty, Begoña Polonio-López, Carlos del Pozo Vegas, Francisco Martín-Rodríguez and Raúl López-Izquierdo

- Rodrigo Enriquez de Salamanca Gambara. Emergency Department, Hospital Universitario Rio Hortega, Valladolid, Spain
- Ancor Sanz-García. Faculty of Health Sciences, Universidad de Castilla la Mancha, Talavera de la Reina, Spain
- José L. Martín-Conty. Faculty of Health Sciences, Universidad de Castilla la Mancha, Talavera de la Reina, Spain
- Begoña Polonio-López. Faculty of Health Sciences, Universidad de Castilla la Mancha, Talavera de la Reina, Spain
- Carlos del Pozo Vegas. Faculty of Medicine, Universidad de Valladolid, Valladolid, Spain Emergency Department, Hospital Clínico Universitario, Valladolid, Spain
- Francisco Martín-Rodríguez, Faculty of Medicine, Universidad de Valladolid, Valladolid, Spain Advanced Life Support, Emergency Medical Services (SACYL), Valladolid, Spain
- Raúl López-Izquierdo. Emergency Department, Hospital Universitario Rio Hortega, Valladolid, Spain Faculty of Medicine, Universidad de Valladolid,

Valladolid, Spain. CIBER de Enfermedades Respiratorias, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain

Abstract

Objective: This study aimed to determine the long-term mortality (one-year follow-up) associated with patients transferred by Emergency Medical Services (EMS), and to reveal the determinants (causes and risk factors)

Methods: This was a multicenter, prospective, observational, controlled, ambulance-based study of adult patients transferred by ambulance to emergency departments (EDs) from October 2019 through July 2021 for any cause. A total of six Advanced Life Support (ALS) units, 38 Basic Life Support (BLS) units, and five hospitals from Spain were included. Physiological, biochemical, demographic, and reasons for transfer variables were collected. A longitudinal analysis was performed to determine the factors associated to long-term mortality (any cause).

Results: The final cohort included 1,406 patients. The one-year mortality rate was 21.6% (n = 304). Mortality over the first two days reached 5.2% of all the patients; between Day 2 and Day 30, reached 5.3%; and between Day 31 and Day 365, reached 11.1%. Low Glasgow values, elevated lactate levels, elevated blood urea nitrogen (BUN) levels, low oxygen saturation, high respiratory rate, as well as being old and suffering from circulatory diseases and neurological diseases were risk factors for long-term mortality.

Conclusion: The quick identification of patients at risk of long-term worsening could provide an opportunity to customize care through specific follow-up.

Keywords: emergency, long-term mortality, point-of-care testing, prehospital, risk factors

doi: 10.1017/S1049023X23005800

6.2.Artículo 2

Comparison of seven prehospital early warning scores to predict long-term mortality: a prospective, multicenter, ambulance-based study.

Francisco Martín-Rodríguez^{a,b,c}, Rodrigo Enriquez de Salamanca Gambarad, Ancor Sanz-García^{a,e}, Miguel A. Castro Villamor^{a,c}, Carlos del Pozo Vegasa^{c,f}, Irene Sánchez Soberón^b, Juan F. Delgado Benito^{b,c}, José L. Martín-Contye and Raúl López-Izquierdo^{a,c,d}

- a. Advanced Clinical Simulation Center, Faculty of Medicine, Universidad de Valladolid
- b. Advanced Life Support, Emergency Medical Services (SACYL),
- c. Prehospital Early Warning Scoring-System Investigation Group,
- d. Emergency Department, Hospital Universitario Rio Hortega, Valladolid,
- e. Nursing, Physiotherapy and Occupational Therapy, Faculty of Health Sciences, Universidad de Castilla la Mancha, Talavera de la Reina and
- f. Emergency Department, Hospital Clínico Universitario, Valladolid, Spain

Abstract

The long-term predictive validity of early warning scores (EWS) has not been fully elucidated yet. The aim of the present study is to compare seven prehospital EWS to predict 1-year mortality. A prospective, multicenter, ambulance-based study of adult patients with an acute illness involving six advanced life support units and 38 basic life support units, referring to five emergency departments in Spain. The primary outcome was long-term mortality with a 1-year follow-up. The compared scores included: National Early Warning Score 2, VitalPAC early warning score, modified rapid emergency medicine score (MREMS), Sepsis-related Organ Failure Assessment, Cardiac Arrest Risk Triage Score, Rapid Acute Physiology Score, and Triage Early Warning Score.

Discriminative power [area under the receiver operating characteristic curve (AUC)] and decision curve analysis (DCA) were used to compare the scores. Additionally, a Cox regression and Kaplan–Meier method were used. Between 8 October 2019, and 31 July 2021, a total of 2674 patients were selected. The MREMS presented the highest AUC of 0.77 (95% confidence interval, 0.75–0.79), significantly higher than those of the other EWS. It also exhibited the best performance in the DCA and the highest hazard ratio for 1-year mortality [3.56 (2.94–4.31) for MREMS between 9 and 18 points, and 11.71 (7.21–19.02) for MREMS > 18]. Among seven tested EWS, the use of the MREMS presented better characteristics to predict 1-year mortality; however, all these scores present moderate performances.

Keywords: clinical decision rules, clinical deterioration, early warning scores, emergency medical services, long-term mortality, prehospital care

doi: 10.1097/MEJ.0000000000001019

6.3. Artículo 3

Comparison of clinical characteristics of short, mid, and long-term mortality of patients attended by the emergency medical services: an observational study

Rodrigo Enriquez de Salamanca Gambará, MD¹; Ancor Sanz-García, PhD^{2*}; Carlos del Pozo Vegas, PhD^{3,4}; Raúl López-Izquierdo, PhD^{3,5,6}; Irene Sánchez Soberón, MD⁷; Juan F. Delgado Benito, MD⁷; Raquel Martínez Díaz, PhD^{8,9,10}; Cristina Mazas Pérez-Oleaga, PhD^{8,11,12}; Nohora Milena Martínez López, PhD^{8,9,13}; Irma Domínguez Azpíroz, PhD^{8,9,10}; Francisco Martín-Rodríguez, PhD^{3,7},

- 1 Emergency department. Hospital Universitario Río Hortega. Valladolid, Spain. renriquezd@saludcastillayleon.es
- 2 Faculty of Health Sciences, Universidad de Castilla la Mancha, Talavera de la Reina, Spain. ancor.sanz@gmail.com
- 3 Faculty of Medicine. Universidad de Valladolid, Valladolid, Spain. lurghcu@gmail.com
- 4 Emergency Department. Hospital Clínico Universitario. Valladolid, Spain.
- 5 Emergency Department. Hospital Universitario Río Hortega. Valladolid, Spain. rlopeziz@saludcastillayleon.es, msanchezso@saludcastillayleon.es
- 6 CIBER of Respiratory Diseases (CIBERES), Institute of Health Carlos III, Madrid, Spain
- 7 Advanced Life Support, Emergency Medical Services (SACYL), Valladolid, Spain. jdeldgado@saludcastillayleon.es, francisco.martin.rodriguez@uva.es

- 8 Universidad Europea del Atlántico, Santander, Spain.
raquel.martinez@uneatlantico.es
- 9 Universidad Internacional Iberoamericana, Campeche, México
nohoramilena@gmail.com
- 10 Universidad de La Romana La Romana, República Dominicana
irma.dominguez@uneatlantico.es
- 11 Universidad Internacional Iberoamericana, Arecibo, Puerto Rico, USA.
crisrina.mazas@uneatlantico.es
- 12 Universidade Internacional do Cuanza, Cuito, Bié, Angola
- 13 Fundación Universitaria Internacional de Colombia, Bogotá, Colombia
- * ancor.sanz@gmail.com Phone: 925 721 010

Abstract:

Aim: The development of predictive models for patients treated by emergency medical services (EMS) is on the rise in the emergency field. However, how these models evolve over time has not been studied. The objective of the present work was to compare the characteristics of patients who present mortality in the short, medium and long term, and to derive and validate a predictive model for each mortality time. Methods: prospective, multicenter, ambulance-based study included adult patients with unselected acute illness treated by EMS. The primary outcome was non-cumulative mortality from all causes by time windows: 30-day mortality, 31- to 180-day mortality, and 181- to 365-day mortality. Prehospital predictors included demographic variables, standard vital signs, prehospital laboratory tests, and comorbidities. Results: 4,830 patients. Non-cumulative mortality at 30, 180 and 365 days of 10.8%, 6.6%, and 3.5% respectively. The best predictive value

was shown for 30-day mortality (AUC=0.930; 95% CI: 0.919-0.940), followed by 180 days (AUC=0.852; 95% CI: 0.832-0.871) and 365 days (AUC= 0.806). ; 95% CI: 0.778-0.833) mortality. Discussion. Rapid characterization of patients at risk of short-, medium-, and long-term mortality could help EMS improve the treatment of patients suffering from acute illnesses.

Keywords: predictive models; emergency medical services; long-term mortality.

doi: 10.3390/diagnostics14121292

7. DISCUSIÓN:

Los resultados obtenidos de nuestros estudios aportan que la mortalidad a largo plazo en los SEMEs es significativa y que existen variables prehospititarias precoces que son útiles para predecir este resultado de manera fiable.

Inicialmente, nuestro primer trabajo realizó un análisis descriptivo de la mortalidad general a largo plazo de los pacientes atendidos por los SEMEs de nuestro territorio. Hay estudios sobre mortalidad a largo plazo en patologías concretas extrahospitalarias, tales como paradas cardíacas extrahospitalarias o politraumatismo, pero hay poca evidencia publicada sobre los resultados generales a partir del día 30 en los SEMEs (76,90).

La mortalidad general acumulada en 365 días desde la atención de los SEMEs de nuestro estudio fue del similar a la de algunos estudios y discordante a la de otros. Nuestro estudio obtuvo una mortalidad a largo plazo incluso algo mayor que la mortalidad a corto plazo. Estos datos de mortalidad general a corto y largo plazo son algo peores que los de otros estudios realizados en los servicios de emergencias de Suecia, Israel y Dinamarca con mortalidades al año de 15.8%, 7.6% y 12.9% respectivamente (39,40,42). Si bien es cierto, observamos que existe una heterogeneidad en los diseños de cada uno de los estudios y esto podría explicar las diferencias. Por ejemplo, el estudio danés incluyó todas las llamadas a los servicios médicos de emergencia, independientemente de la prioridad de atención requerida para cada paciente y de si el paciente fue trasladado al departamento de emergencias de un hospital. El estudio israelí está basado en una corte de pacientes que llamaban por teléfono fueran o no trasladados por los SEMEs y el estudio sueco se basa en los resultados que tienen las ambulancias llevadas por enfermeras. Nuestro estudio solo incluyó a pacientes evaluados previamente por un médico o enfermera regulador y que requirieron transporte al hospital en ambulancias medicalizadas y

probablemente por eso, eran pacientes más graves. De hecho, en un estudio sobre SEMEs realizado en Finlandia con 36.715 pacientes transportados en helicóptero, recurso reservado para los pacientes más graves, la mortalidad anual fue del 32.2%. De estos, el 27% fallecía en los 30 primeros días y el 6,7% del día 31 al 365. Esto significa que nuestro estudio tuvo una mortalidad menor en los 30 primeros días, pero mayor del día 31 al 365, lo que podría significar que en nuestro sistema de emergencias se estén aceptando el traslado de más pacientes con menos posibilidades de sobrevivir a largo plazo que en el recurso por helicóptero de Finlandia (41).

Por otro lado, nuestro estudio se diseñó sin incluir los paros cardíacos extrahospitalarios, patología con tasas de mortalidad inicial y a largo plazo muy elevadas (76).

La edad, las comorbilidades y vivir en una residencia institucionalizada se asociaron con la mortalidad a largo plazo. Es probable que estas tres variables estén interrelacionadas y que ninguna suponga por sí sola una determinante de mortalidad a largo plazo. La edad se asocia con la variable comorbilidad y estas dos variables con vivir en una residencia institucionalizada (147). De hecho, concepto de fragilidad, que ha demostrado ser mejor predictor para mortalidad a largo plazo incluso que la edad, pretende agrupar este tipo de variables (58,61,148).

Los grupos diagnósticos más frecuentes de nuestro estudio fueron los problemas neurológicos y circulatorios, con mortalidades al año elevadas. En estos grupos diagnósticos se incluyen la mayoría de las enfermedades cardiovasculares, como como sabemos son la primera causa de mortalidad y morbilidad de todo el mundo, por lo que el hallazgo parece consistente (149). Sin embargo, llama la atención que el mayor incremento de mortalidad relativa al año la presentaron los problemas respiratorios, infecciosos y endocrinológicos. Los pacientes con problemas respiratorios suelen tener

tasa de mortalidad elevadas dado que son un grupo de pacientes complejo y con muchos problemas de salud asociados (150). Es frecuente que padezcan enfermedades cardíacas o pulmonares crónicas cuya supervivencia a largo plazo también está condicionada, lo cual podría explicar estos hallazgos (151). La disnea ha sido estudiada como factor de pronóstico clínico prehospitalario en un estudio en Israel, demostrando correlación con la mortalidad a corto y largo plazo (40) y los pacientes de nuestro estudio con una frecuencia respiratoria más alta también tuvieron peor pronóstico. Además, muchas de las descompensaciones respiratorias pueden deberse a un problema infeccioso subyacente. Los problemas infecciosos son también las enfermedades con mayor tasa de mortalidad en el estudio, y en sus formas más graves pueden derivar en sepsis, condición que de por sí se asocia con mortalidades altas a corto y largo plazo (152). Además, destaca que un pequeño grupo de pacientes transportados por problemas endocrinológicos tuvo tasas de mortalidad más altas en comparación con las otras enfermedades. Revisando la literatura hay estudios que demuestran que las concentraciones máximas de glucosa durante la enfermedad crítica se asocian con una mayor mortalidad en pacientes de UCI (153,154), mostrando incluso peores resultados a largo plazo los pacientes con hiperglucemia tras la intervención coronaria percutánea tras un infarto con elevación del segmento ST (155). En nuestros resultados observamos que niveles elevados de glucosa en sangre prehospitalarios se correlacionan con la mortalidad a largo plazo. Por lo tanto, además de las enfermedades cardiovasculares, sospechar una enfermedad respiratoria, infecciosa o endocrina podría verse como una etiqueta de advertencia a largo plazo en el SEMEs.

Por otro lado, se estudió la asociación que pudiera existir entre las constantes vitales determinadas en la primera valoración de los SEMES y la mortalidad a largo plazo. Las constantes vitales son parámetros que pueden considerarse como biomarcadores, y son usados de manera frecuente en la valoración inicial de los pacientes tanto a nivel

hospitalario como prehospitalario, son fácilmente medibles de manera no invasiva por los médicos, las enfermeras y los paramédicos al evaluar al paciente in situ y han demostrado tiene una buena capacidad predictiva de mortalidad a corto plazo (154). Las constantes se han estudiado en los últimos años de manera combinada mediante el uso de escalas demostrando una buena capacidad pronóstica. De hecho, en un estudio de 1075 pacientes en una UCI en los Países Bajos, la evaluación sistemática de las constantes vitales junto con el examen físico se vio que tenían capacidades de pronóstico similares en comparación escalas pronósticas ampliamente validadas y más complejas como la escala SAPS-II, la APACHE-IV y superó la puntuación de la Sequential Organ Failure Assessment [SOFA] (156). Nuestro estudio demostró una buena asociación entre las constantes prehospitalarias con resultados a largo plazo. Esta asociación ha sido poco estudiada, aunque en algunas series de urgencias hospitalarias ya han demostrado también su capacidad predictiva de manera independiente y en combinación con escalas a los 6 meses y al año (43,157). La presión arterial sistólica se ha estudiado de forma aislada para determinar la mortalidad a largo plazo en el ámbito prehospitalario, pero no en conjunto con otras variables fisiológicas (40). Dado que la alteración de las constantes vitales está asociada con la gravedad de la enfermedad (100–102) y la gravedad de la enfermedad con el pronóstico a largo plazo (32,68), creemos que este podría uno de los motivos por el cual hemos obtenido estos resultados. Hasta donde sabemos, este ha sido el primer estudio que demuestra la asociación de las constantes vitales en enfermedades agudas atendidas por los SEMEs a resultado a largo plazo.

El estudio de los parámetros gasométricos en el punto de atención y su asociación con el largo plazo podría ser prometedor en el mundo de las emergencias prehospitalarias y por eso en este estudio se hizo un primer análisis de asociación. Se analizó por separado cada uno de los valores que aporta la gasometría de los POCT y se ha observado que los estados

acidóticos en la gasometria (pH, bicarbonato y exceso de bases bajos, con pCO₂ elevados) parecen correlacionarse con la mortalidad a largo plazo. No hemos analizado los diagnósticos gasométricos de los pacientes (acidosis o alcalosis, respiratoria, metabólica o mixta, o aguda o crónica) pero los resultados obtenidos parecen estar en consonancia con estudios realizados en pacientes críticos de las UCIs donde trastornos acidobásicos y electrolíticos complejos son comunes y más del 60% de los pacientes tienen acidosis metabólica aguda (158). En las UCIs, la acidosis metabólica ha demostrado correlación con mortalidad a corto y largo plazo en condiciones de sepsis, el shock cardiogénico y la cetoacidosis metabólica (115,159,160). La acidemia grave puede provocar un colapso cardiovascular debido a la unión de los iones de hidrógeno a las proteínas celulares, lo que perjudica sus funciones y puede estar asociada con la mortalidad (112). Las acidosis metabólicas suelen ir acompañada de un aumento del lactato debido a la desregulación de la glucosa y del metabolismo energético en pacientes bajo estrés. El nivel de lactato sérico aumenta tanto con la glucólisis acelerada como con la hipoxia tisular y se sabe que es un predictor de mortalidad en sepsis, politraumatismo, paradas cardiacas extrahospitalarias y problemas neurológicos tanto corto como a largo plazo tal y como se ha demostrado también en nuestro trabajo (114,116,161,162).

Gracias a que la gasometría de los POCT también puede calcular la función renal, la hemoglobina y la glucosa en sangre del paciente, hemos podido ver cómo estas variables también influyen en el pronóstico. Dado que los niveles bajos de hemoglobina o el deterioro agudo de la función renal se asocian con un mayor riesgo de mortalidad por todas las causas en la población general y en la población de mayor edad porque se asocian con una mayor aparición de eventos cardiovasculares, y esto podría explicar la relación con la mortalidad a largo plazo que ha obtenido nuestro estudio (163,164).

Por tanto, en nuestro primer estudio, pudimos concluir que el riesgo de deterioro tardío depende de la edad, las comorbilidades, el lugar de residencia o el motivo médico de la atención prehospitalaria, los signos vitales iniciales y los estados gasométricos ácidos con niveles elevados de lactato sérico y deterioro de la función renal y anemia. Sin embargo, el análisis de la mortalidad no se realizó en subgrupos temporales, por lo que es más difícil hacer inferencias sobre las causas de las diferencias en la mortalidad. Además, aunque hemos visto una buena capacidad predictiva de las variables estudiadas, no hemos intentado encontrar si existe alguna EWS conocida que sirva para predecir a largo plazo el resultado.

En el segundo estudio que planteamos se seleccionaron una serie de siete EWS para analizar la capacidad para predecir la mortalidad a 1 año (por todas las causas dentro y fuera del hospital) en pacientes con enfermedades agudas después de la atención del SEM y la posterior derivación al servicio de urgencias. Entre todos los EWS probados, el sistema de puntuación que mostró la mejor capacidad predictiva en el análisis ABC COR y un mejor comportamiento en cuanto a rendimiento en el análisis en las curvas de decisión fue MREMS, proporcionando una gran robustez para la predicción de la mortalidad a 1 año.

El EWS en el lugar o en ruta ha demostrado ser una forma rápida y eficiente de predecir el riesgo de deterioro a corto plazo (165), proporcionando un seguimiento ininterrumpido desde la atención prehospitalaria hasta el hospital, contribuyendo a una atención sanitaria segura y continua (166); sin embargo, hasta donde sabemos, no se han realizado estudios sobre la utilidad del EWS prehospitalarios para la evaluación de la mortalidad a largo plazo.

Los puntajes examinados en nuestro segundo trabajo son los habitualmente utilizados y normalmente son fácilmente aplicables a la atención prehospitalaria. Se componen de signos vitales estándar o parámetros clínicos que combinados en una tabla son suficientes para calcularlos. Los puntajes consideran las mismas variables (frecuencia respiratoria, saturación de oxígeno, presión arterial sistólica, diastólica o media, FC, temperatura y nivel de conciencia), dando diferentes ponderaciones según cada puntuación, además de MREMS y CART, que suman la edad (132,133), y TEWS incluye la afectación del trauma y el modo de traslado (caminando, con ayuda o en camilla) (130).

En términos generales, consideramos dos tipos de puntuación: sistemas de puntuación genéricos (NEWS2, MREMS o ViEWS) aplicables a todas las enfermedades agudas, donde incluimos la escala RAPS, derivada de la Evaluación de Fisiología Aguda y Salud Crónica II y personalizada para su uso en servicios de ambulancia (167–170); y puntuaciones específicas para condiciones particulares, como CART (133), utilizado en patología cardiovascular, TEWS para patologías de traumatismos y lesiones (130), y qSOFA, empleado para pacientes con presunta infección para identificar casos engañosos de sepsis (126,171).

El mejor sistema para estimar el deterioro clínico a largo plazo (mortalidad a 1 año) fue el MREMS, el único puntaje, junto con el CART, que tiene en cuenta la edad entre sus variables. Este hallazgo es razonable, ya observamos en nuestro primer estudio que la edad es un factor clave para el resultado a largo plazo (172). Los pacientes atendidos por EMS eran principalmente adultos mayores en nuestro estudio; el 38,1% de todos los casos evaluados tenían más de 75 años (1.031 casos), y la mayoría padecía enfermedades cardiovasculares, neurológicas, respiratorias y traumatológicas y traumáticas (173). La importancia de la edad como factor clave puede ilustrarse por la edad media de los no supervivientes a lo largo de los tiempos de mortalidad. La mediana de edad de los

pacientes con mortalidad a corto plazo (2 días) es de 76 años, para los de mortalidad a mediano plazo (6 meses) es de 80 años, y finalmente para los casos de mortalidad a largo plazo (1 año) es de 81 años. Es decir, a medida que aumenta el tiempo entre la atención inicial por parte del SEM y el desenlace fatal, aumenta la edad (174). La edad cronológica obviamente representa un papel crítico en la mortalidad, aunque como hemos dicho previamente, los nuevos avances científicos se centran más en intentar evaluar la fragilidad e intentar predecir calidad de vida (66).

Hasta ahora no se había explorado el impacto de la enfermedad aguda con una calificación alta del EWS y su correlación con la mortalidad a largo plazo en los SEMES. El hecho de que un paciente requiera de atención de los SEMES, a corto plazo indica una condición potencialmente grave pero también, como estamos observando, influye también en el largo plazo.

Una vez demostradas la utilidad de las variables prehospitalarias y los EWS para detectar riesgo de mortalidad a largo plazo acumulada, se diseñó un tercer estudio para analizar la precisión pronóstica de tres modelos con las variables de los anteriores estudios, pero diferenciando las categorías de riesgo de mortalidad a corto, medio y largo plazo (mortalidad en los primeros 30 días, del día 31 al 180 y del día 181 al 365). En este estudio pudimos contar con 4829 pacientes.

La mortalidad no acumulada en categorías de grupos de mortalidad de 0-30, 31-180 y 181-365 días, no ha sido estudiada hasta el momento. El resultado del área bajo la curva del modelo de mortalidad en los primeros 30 días con fue excelente, de 0.930 (95%CI: 0.919-0.940). Este ABC es incluso mejor que el de otras escalas de alerta temprana capaces de detectar riesgo de mortalidad precoz e incluye variables conocidas como la edad, las comorbilidades, variables fisiológicas y el lactato (118,125,175). No obstante,

en el modelo también se incluyen otras variables medibles por los POCT y que han sido menos estudiadas (calcio, el cloro, la hemoglobina, la creatinina y el blod urea nitrogen). El cloro no se ha asociado en otros estudios como factor independiente de mortalidad, aunque sabemos que el cloro afecta en el equilibrio ácido base y cuando está elevado puede generar una acidosis metabólica con brecha aniónica normal (176). Las condiciones de acidosis como decíamos anteriormente pueden influir en la mortalidad. Por otro lado, niveles bajos de calcio, de hemoglobina y alteración función renal se han estudiado por separado en ámbitos hospitalarios para detección de riesgo de deterioro temprano o factor independiente de mortalidad. Niveles bajos de calcio sérico afectan a la tensión arterial y a la coagulación y podrían aumentar el riesgo de sangrado. En un estudio sobre pacientes con la enfermedad COVID-19 graves, lo que tenían hipocalcemia, tuvieron peores resultados. Sabemos también, que la anemia y la disfunción renal se asocian con peores resultados en patologías cardiacas y traumatológicas agudas (162,177–180). El mayor inconveniente de este modelo de riesgo de mortalidad es que pese a la buena capacidad de predicción, incluye numerosas variables y su practicidad clínica en los servicios de emergencias podría verse afectada.

Por otro lado, este estudio presenta otros dos modelos de riesgo para los grupos de mortalidad 180- y 365-días con áreas bajo la curva algo inferiores que el anterior, pero muy aceptables. Este porcentaje de mortalidad una vez pasado el momento crítico se ha estudiado en los pacientes que sobreviven a ingreso de UCIs, y se ha atribuido al deterioro en la cognición, la salud mental y la robustez física que presentan los pacientes al sufrir una enfermedad aguda. Esto es conocido como síndrome post-cuidados intensivos y puede condicionar un aumento de mortalidad a largo plazo y lo mismo podría estar pasando con los pacientes trasladado por los SEMEs (32). En el modelo de 180-días, como hallazgo novedoso se han identificado variables específicas como la aparición de

taquiarritmia en el monitor, la institucionalización, la SpO₂ y el pH, que junto con otras nueve variables nos sirven para identificar a este grupo. Si bien el modelo de riesgo de mortalidad a 365 días no presenta ninguna variable específica, mantiene un ABC adecuada con tan solo cinco variables (edad, el ACCI, la SaFi y dos variables de POCT, el pCO₂ y la hemoglobina) y esto podría suponer una mejor aplicabilidad en la práctica diaria de los servicios de emergencia.

Si observamos los tres modelos en conjunto, se puede ver cómo hay cuatro variables comunes (edad, índice de comorbilidad, pCO₂ y hemoglobina). Junto a estas, las variables que parecen indicar mejor la gravedad del evento agudo del paciente (FR, FC, Lactato, BUN, creatinina, pH) tienen más importancia en los grupos de mortalidad -30 y -180 días. Sin embargo, a partir del día 31 del evento, influyen otras variables como vivir institucionalizado y a partir del día 181 lo que juega un papel predictor para la supervivencia de los pacientes es su edad, la carga de comorbilidades, la SaFi, el pCO₂ y la hemoglobina. La edad parece jugar un papel importante en los pacientes de nuestros tres grupos de mortalidad. Sin embargo, y en consonancia con otros estudios, la edad no es una condición suficiente para determinar la mortalidad, pudiendo tener más importancia incluso la carga comórbida previa al evento (146,181). La hemoglobina baja se ha demostrado como marcador asociado con fragilidad y pluripatología aumentando el riesgo de mortalidad por todas las causas en pacientes mayores además de factor de mal pronóstico en patologías agudas (182–184). Vivir en una residencia institucionalizada se asocia también a tener una mayor necesidad de cuidados y menor independencia, por lo que podría influir como variable que indique fragilidad. La elevación de la pCO₂ en patologías agudas se ha asociado con hipoperfusión de los tejidos durante la insuficiencia circulatoria o con pacientes enfermedades respiratorias agudas o crónicas que condicionan una retención de dióxido de carbono presentan mayor mortalidad que los

grupos de normocapnia (185–187). Además, la relación de la SpO₂/FiO₂, ya se ha demostrado como una variable válida para la predicción del riesgo de deterioro clínico precoz a nivel prehospitalario, hospitalario y en unidades de cuidado intensivo, este es el primer estudio que también demuestra que se trata de una variable con capacidad predictiva a largo plazo (165,188,189). Se puede interpretar de estos resultados que la fragilidad y la capacidad de oxigenación y ventilación respiratoria en el momento agudo de las patologías, juega un papel determinante en la supervivencia a largo plazo de los pacientes atendidos por los SEMEs.

Hoy en día, la detección de los pacientes con riesgo de mortalidad a largo plazo sigue siendo un reto, de hecho, en nuestro estudio, el 79.7% de los pacientes que fallecen dentro de los 30 primeros días habían sido transportados por ALS y el 95.8% fueron ingresados en el hospital, lo que demuestra una buena detección del paciente con riesgo de mortalidad precoz. Sin embargo, este porcentaje va en detrimento en mortalidad a 180- y 365-días, siendo 60.4% y 54.1% para transporte por ALS y 73.5% y 68.2% para ingreso hospitalario respectivamente. Si bien es cierto que estos hallazgos pueden ser debido también a que los pacientes con mayor carga riesgo de deterioro a largo plazo se les ofrecen menos recursos de transportes de ALS e ingresos hospitalarios tendiendo a los cuidados domiciliarios, creemos que la falta de herramientas para detectar el riesgo de deterioro tardío puede estar influyendo. De hecho, cuando miramos con detenimiento las variables analizadas, hay diferencias entre los estados fisiológicos y gasométricos de los pacientes con mortalidad precoz y los de mortalidad a 180- y 365-días. Pero estas diferencias en las variables son menores en los grupos de mortalidad más tardía, lo que podría estar dificultando la identificación del riesgo de mortalidad en estos pacientes.

Gracias a este estudio último estudio se demuestra que existen variables epidemiológicas, comórbidas, fisiológicas y gasométricas fácilmente medibles capaces de identificar no

solo de paciente con riesgo de mortalidad precoz sino también el de riesgo de mortalidad más tardía, da la misma manera que se hace en unidades de cuidados intensivos (45,145).

8. CONCLUSIONES:

1. Uno de cada cinco pacientes transportados por los SEMEs de nuestro estudio fallece pasado un año. La mortalidad en el rango de los treinta primeros días es similar a la observada entre el día treinta y trescientos sesenta y cinco.
2. Los pacientes con evento adverso al año tras el transporte de los SEMEs son pacientes de unos 81 años, con 4 comorbilidades, que viven con mayor frecuencia institucionalizados y con alteraciones iniciales de los signos vitales y valores gasométricos. Presentan con frecuencia problemas neurológicos, circulatorios, infecciosos, respiratorios y endocrinos, ingresan más en las UCIs y hospitales y precisan más medidas avanzadas en ambulancia.
3. Los factores pronósticos precoces útiles para la detección de riesgo de mortalidad al año son: la edad, las comorbilidades, el lugar de residencia o el motivo de atención, los signos vitales, los valores gasométricos iniciales, y la función renal y la hemoglobina medidos en el punto de atención.
4. Las escalas de alerta temprana (EWS) más utilizadas en los SEMEs demostraron tener una capacidad predictiva de eventos adversos a largo plazo moderada con áreas bajo la curva por debajo de 0,8.
5. De las EWS estudiadas, el modified rapid emergency medicine score (MREMS) presentó el área bajo la curva (ABC) más alto. También mostró la mejor capacidad en la curva de análisis de decisión y el índice de riesgo más alto para la mortalidad a 1 año.
6. Las diferencias en las características en los grupos temporales de mortalidad son sutiles y pueden ser difíciles de identificar. El grupo de mortalidad de 0-30 días tiene un mayor porcentaje de traslados en SVA, precisa de más terapias avanzadas

e ingresos hospitalarios o UCI. Además, tiene una mayor incidencia de enfermedad aguda potencialmente mortal. A medida que se alarga la ventana temporal, las causas de mortalidad cambian, destacando las exacerbaciones de comorbilidades preexistentes con tendencia de las constantes vitales y gasométricas a la normalidad.

7. La edad, la comorbilidad, la presión parcial de dióxido de carbono y hemoglobina son factores pronósticos precoces presentes en los grupos de mortalidad de 30, 180 y 365 días. La frecuencia respiratoria cardiaca, la escala verbal de Glasgow, el lactato, el nitrógeno ureico en sangre, la creatinina y el pH predicen mortalidad en los grupos de 30 y 180 días. La SaFi es predictora en el grupo 30 y 365. Estar institucionalizado y la presión parcial de O₂ en sangre predice mortalidad del día 31 al 180.
8. Los modelos predictivos de mortalidad a corto, medio y largo plazo desarrollados mostraron una excelente capacidad pronóstica. El modelo a 30 días fue el que presentó mejor ABC pero también un mayor número de variables y complejidad. Sin embargo, el modelo para mortalidad a largo plazo con tan solo cinco variables obtuvo mejor capacidad predictiva que los actuales sistemas de alerta temprana conocidos.

9. LIMITACIONES:

Los estudios realizados no están exentos de limitaciones. Dado que nuestros estudios analizan variables obtenidas en el primer contacto con el paciente con resultados a largo plazo, los análisis obtenidos son asociaciones y no necesariamente eventos causales. Además los estudios se centran en la variable principal de supervivencia, pero no describe la calidad de vida a corto y largo plazo tras la intervención de los SEMEs.

La recogida de datos de nuestros estudios se realizó durante la pandemia de SARS-CoV-2/COVID-19, lo que puede haber modificado el perfil del paciente transportado por los SEM debido a la saturación de los sistemas de atención sanitaria durante la crisis sanitaria. El reclutamiento de la muestra fue secuencial, por conveniencia y no aleatorizado. Para minimizar el sesgo, el reclutamiento se realizó de forma ininterrumpida, involucrando varias estaciones de ambulancias y hospitales (un hospital general menor y tres hospitales universitarios terciarios), en áreas urbanas y rurales, y en casos con enfermedad aguda no seleccionada. A pesar de esto, el resultado final incluyó una población significativamente envejecida. En segundo lugar, los extractores de datos no estaban cegados. Para evitar una posible contaminación cruzada, los proveedores de SEMEs desconocían los datos de seguimiento del hospital y, del mismo modo, los investigadores del hospital estaban cegados a las variables recopiladas en la atención prehospitalaria. Solo el administrador de datos y el IP tenían acceso completo a los datos.

En el segundo estudio, dado que hay una multitud de EWS disponibles, seleccionamos los que nos parecían más relevantes, por lo que inevitablemente surgió una elección sesgada. Se eligieron puntuaciones validadas aplicables en la atención prehospitalaria y que no requirieran pruebas analíticas o de imagen.

Los modelos obtenidos en el tercer artículo se ven agravados por un gran número de variables, hecho que supone un hándicap para su uso clínico en la atención prehospitalaria. Además, para determinar las variables analíticas a pie de cama, es obligatorio el uso de POCT, que son dispositivos de probada utilidad y fiabilidad pero con una implementación muy desigual, circunstancia que puede limitar su utilización.

10. PERSPECTIVAS DE FUTURO:

La mortalidad a largo plazo de los pacientes atendidos por servicios de emergencia prehospitalarias es alta y existen variables precoces con precisión excelente que nos pueden ayudar a identificar a pacientes con riesgo de deterioro tardío. Creemos que la implementación de EWS en el SEMEs presenta varias ventajas, que incluyen la estandarización de la evaluación, la identificación rápida de pacientes de alto riesgo y una comunicación transversal eficiente y efectiva entre diferentes niveles de atención médica. Hoy en día, no es fácil determinar los resultados a largo plazo de los pacientes, porque después de un evento agudo podrían surgir patologías ocultas o consecuencias secundarias. Si queremos evitar reingresos hospitalarios, aplicar medidas de prevención terciaria, cuaternaria y medicina personalizada es importante que sigamos investigando que factores influyen en el mal pronóstico a largo plazo de las enfermedades agudas. Gracias a los avances tecnológicos y el conocimiento generado sobre predicción de resultados cada vez podemos saber más sobre el futuro de las enfermedades que se atienden en los SEMEs. Además, creemos que este tipo de escalas son fácilmente implantables a nivel de atención primaria y otros ámbitos donde las urgencias y emergencias extrahospitalarias están muy presentes, pero para ello, estas escalas deben ser validadas en otros ámbitos de actuación. Para fomentar la introducción de sistemas de puntuación o modelos de riesgo (desde simples puntuaciones clínicas hasta modelos complejos basados en inteligencia artificial), el futuro pasa por la incorporación en las ambulancias de ordenadores portátiles con acceso a la historia clínica electrónica en el lugar de los hechos y con la opción de realizar una variedad de puntuaciones o modelos.

Creemos que en un futuro temprano, gracias a la inteligencia artificial, el big data y la los dispositivos de POCT y la labor investigadora que realizan a diario los profesionales sanitarios se podrán diseñar escalas multiparamétricas nunca vistas antes y que pueden suponer un hito en el manejo de las enfermedades agudas fuera del hospital.

11. BIBLIOGRAFÍA:

1. Barroeta Urquiza J, Boada Bravo N. Los servicios de emergencia y urgencias médicas extrahospitalarias en España. Alcobendas, Madrid: Mensor; 2011.
2. Hassan TB. Looking back and forward: emergency medicine in its 50th year. *Emerg Med J EMJ* [Internet]. 2018 [citado 7 de junio de 2023];35(3). Disponible en: <https://www.proquest.com/docview/2009494520/abstract/3E7DCD4A62D74CDDPQ/1>
3. Pacheco Rodríguez A, Álvarez García A, Hermoso Hadeo F. Servicios de emergencia médica extrahospitalaria en España (I) historia y fundamentos preliminares. *Rev Esp Urgenc Emerg*. 1998; 10:87.
4. Hecker N, Domres BD. The German emergency and disaster medicine and management system—history and present. *Chin J Traumatol*. 2018; 21:64-72.
5. Baskett TF, Baskett PJ. Frank Pantridge and mobile coronary care. *Resuscitation*. 2001; 48:99-104.
6. Mackey J, Yamal JM, Parker SA, Silnes K, Rajan SS, Jacob AP, et al. Golden Hour Treatment With tPA (Tissue-Type Plasminogen Activator) in the BEST-MSU Study. *Stroke*. 2023;54:415-25.
7. Soar J, Böttiger BW, Carli P, Couper K, Deakin CD, Djärv T, et al. European Resuscitation Council Guidelines 2021: Adult advanced life support. *Resuscitation*. 2021; 161:115-51.
8. Patel MD, Williams JG, Bachman MW, Cyr JM, Cabañas JG, Miller NS, et al. Effectiveness of a Novel Rapid Infusion Device and Clinician Education for Early Fluid Therapy by Emergency Medical Services in Sepsis Patients: A Pre-Post Observational Study. *Prehosp Emerg Care*. 2023; 1-8.
9. Jouffroy R, Holub M, Gilbert B, Travers S, Bloch-Laine E, Ecollan P, et al. Influence of antibiotic therapy with hemodynamic optimization on 30-day mortality

among septic shock patients cared for in the prehospital setting. *Am J Emerg Med.* 2024; 76:48-54.

10. Bloom JE, Andrew E, Dawson LP, Nehme Z, Stephenson M, Anderson D, et al. Incidence and Outcomes of Nontraumatic Shock in Adults Using Emergency Medical Services in Victoria, Australia. *JAMA Netw Open.* 2022; 5:e2145179.

11. Sasser SM, Varghese M, Joshipura M, Kellermann A. Preventing death and disability through the timely provision of prehospital trauma care. *Bull World Health Organ.* 2006; 84(7):507.

12. Amacher SA, Bohren C, Blatter R, Becker C, Beck K, Mueller J, Loretz N, Gross S, Tisljar K, Sutter R, Appenzeller-Herzog C, Marsch S, Hunziker S. Long-term Survival After Out-of-Hospital Cardiac Arrest: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Cardiol.* 2022;7:633-643.

13. Meizoso JP, Valle EJ, Allen CJ, Ray JJ, Jouria JM, Teisch LF, et al. Decreased mortality after prehospital interventions in severely injured trauma patients. *J Trauma Acute Care Surg.* 2015; 79:227-31.

14. Urwyler N, Theiler L, Schoenhofer J, Kaempfen B, Stave C, Greif R. Comparing performance and impact of first responders on outcome in prehospital emergency medicine in Switzerland. *Emergencias.* 2012; 24:426-32.

15. Rodrigálvarez Sanz I. La organizacion y planificacion de la respuesta a Incidentes de Múltiles Víctimas (IMV) y Catástrofes [Programa de Doctorado en Seguridad Humana y Derecho Global]. [Barcelona, España]: Universitat Autònoma de Barcelona; 2021.

16. Norrie J. The importance of long-term follow-up in clinical trials. *Lancet Glob Health.* 2023; 11:e995-6.

17. Herbert RD, Kasza J, Bø K. Analysis of randomised trials with long-term follow-up. *BMC Med Res Methodol.* 2018; 18:48.

18. Dillner J, Rebolj M, Birembaut P, Petry KU, Szarewski A, Munk C, et al. Long term predictive values of cytology and human papillomavirus testing in cervical cancer screening: joint European cohort study. *BMJ*. 2008; 337:a1754.
19. Melnikow J, Henderson JT, Burda BU, Senger CA, Durbin S, Weyrich MS. Screening for Cervical Cancer With High-Risk Human Papillomavirus Testing: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2018; 320:687-705.
20. Miller EA, Pinsky PF, Schoen RE, Prorok PC, Church TR. Effect of flexible sigmoidoscopy screening on colorectal cancer incidence and mortality: long-term follow-up of the randomised US PLCO cancer screening trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019; 4:101-110.
21. Beckmann KR, Lynch JW, Hiller JE, Farshid G, Houssami N, Duffy SW, et al. A novel case-control design to estimate the extent of over-diagnosis of breast cancer due to organised population-based mammography screening. *Int J Cancer*. 2015; 136:1411-21.
22. Cuzick J. The importance of long-term follow up of participants in clinical trials. *Br J Cancer*. 2023; 128:432-8.
23. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Darby S, McGale P, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet*. 2011; 378:1707-1716.
24. Clinical management of COVID-19 - Interim Guidance (May 2020) - World | ReliefWeb [Internet]. 2020 [citado 29 de enero de 2024]. Disponible en: <https://reliefweb.int/report/world/clinical-management-covid-19-interim-guidance-may-2020>

25. Writing Committee for the REMAP-CAP Investigators. Long-term (180-Day) Outcomes in Critically Ill Patients With COVID-19 in the REMAP-CAP Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2023;329(1):39-51.
26. Duscha BD, Ross LM, Hoselton AL, Piner LW, Pieper CF, Kraus WE. A Detailed Analysis of Cardiac Rehabilitation on 180-Day All-Cause Hospital Readmission and Mortality. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2022; 10:1097
27. Gittler M, Davis AM. Guidelines for Adult Stroke Rehabilitation and Recovery. *JAMA*. 2018; 319:820-1.
28. Tong Y, Ding Y, Han Z, Duan H, Geng X. Optimal rehabilitation strategies for early postacute stroke recovery: An ongoing inquiry. *Brain Circ*. 2023; 9:201.
29. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes | *European Heart Journal* | Oxford Academic [Internet]. [citado 29 de enero de 2024]. Disponible en: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/44/38/3720/7243210?login=false>
30. Rahmel T, Schmitz S, Nowak H, Schepanek K, Bergmann L, Halberstadt P, et al. Long-term mortality and outcome in hospital survivors of septic shock, sepsis, and severe infections: The importance of aftercare. *PloS One*. 2020;15:e0228952.
31. Shankar-Hari M, Saha R, Wilson J, Prescott HC, Harrison D, Rowan K, et al. Rate and risk factors for rehospitalisation in sepsis survivors: systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*. abril de 2020;46:619-36.
32. Yanagi N, Kamiya K, Hamazaki N, Matsuzawa R, Nozaki K, Ichikawa T, et al. Post-intensive care syndrome as a predictor of mortality in patients with critical illness: A cohort study. *PloS One*. 2021;16:e0244564.

33. AbdulRaheem Y. Unveiling the Significance and Challenges of Integrating Prevention Levels in Healthcare Practice. *J Prim Care Community Health*. 2023; 14:21501319231186500.
34. Auriemma CL, Harhay MO, Haines KJ, Barg FK, Halpern SD, Lyon SM. What Matters to Patients and Their Families During and After Critical Illness: A Qualitative Study. *Am J Crit Care Off Publ Am Assoc Crit-Care Nurses*. 2021; 30:11-20.
35. Hashem MD, Nallagangula A, Nalamalapu S, Nunna K, Nausran U, Robinson KA, et al. Patient outcomes after critical illness: a systematic review of qualitative studies following hospital discharge. *Crit Care Lond Engl*. 2016;20:345.
36. Bierer BE, Truog RD. The Unresolved Challenge of Triage. *JAMA Netw Open*. 2023;6:e2329676.
37. Organization WH. Decade of healthy ageing: baseline report. World Health Organization; 2021. 224 p. [Internet]. [citado 14 de febero de 2024]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/341488>
38. Vuilleumier S, Fiorentino A, Dénéreaz S, Spichiger T. Identification of new demands regarding prehospital care based on 35,188 missions in 2018. *BMC Emerg Med*. 2021;21:63.
39. Magnusson C, Herlitz J, Axelsson C. Patient characteristics, triage utilisation, level of care, and outcomes in an unselected adult patient population seen by the emergency medical services: a prospective observational study. *BMC Emerg Med*. 3 2020;20:7.
40. Elbaz-Greener G, Carasso S, Maor E, Gallimidi L, Yarkoni M, Wijeyesundera HC, et al. Clinical Predictors of Mortality in Prehospital Distress Calls by Emergency Medical Service Subscribers. *J Clin Med*. 2021; 10:5355.

41. Björkman J, Laukkanen-Nevala P, Olkinuora A, Pulkkinen I, Nurmi J. Short-term and long-term survival in critical patients treated by helicopter emergency medical services in Finland: a registry study of 36 715 patients. *BMJ Open*. 2021; 11:e045642.
42. Bøtker MT, Terkelsen CJ, Sørensen JN, Jepsen SB, Johnsen SP, Christensen EF, et al. Long-Term Mortality of Emergency Medical Services Patients. *Ann Emerg Med*. 2017; 70:366-373.e3.
43. Ustaalioglu İ, Ak R, Öztürk TC, Koçak M, Onur Ö. Investigation of the usability of the REMS, RAPS, and MPM II0 scoring systems in the prediction of short-term and long-term mortality in patients presenting to the emergency department triage. *Ir J Med Sci*. 2023; 192:907-913.
44. Leafloor CW, Hong PJ, Mukarram M, Sikora L, Elliott J, Thiruganasambandamoorthy V. Long-term outcomes in syncope patients presenting to the emergency department: A systematic review. *CJEM*. 2020; 22:45-55.
45. Gayat E, Cariou A, Deye N, Vieillard-Baron A, Jaber S, Damoiseil C, et al. Determinants of long-term outcome in ICU survivors: results from the FROG-ICU study. *Crit Care Lond Engl*. 2018; 22:8.
46. Demography of Europe [Internet]. [citado 8 de febrero de 2024]. Demography of Europe - An ageing population. Disponible en: https://www.ine.es/prodyser/demografia_UE/bloc-1c.html?lang=es
47. Affairs UND of E and S. World Population Ageing 2015. United Nations; 2017. 163 p.
48. Gruneir A, Silver MJ, Rochon PA. Emergency department use by older adults: a literature review on trends, appropriateness, and consequences of unmet health care needs. *Med Care Res Rev MCRR*. 2011; 68:131-55.

49. Magidson PD, Carpenter CR. Trends in Geriatric Emergency Medicine. *Emerg Med Clin North Am.* 2021; 39:243-55.
50. Carpenter CR, Platts-Mills TF. Evolving Prehospital, Emergency Department, and “Inpatient” Management Models for Geriatric Emergencies. *Clin Geriatr Med.* 2013; 29:31-47.
51. Simon NR, Jauslin AS, Bingisser R, Nickel CH. Emergency presentations of older patients living with frailty: Presenting symptoms compared with non-frail patients. *Am J Emerg Med.* 2022; 59:111-7.
52. Ukkonen M, Jämsen E, Zeitlin R, Pauniahho SL. Emergency department visits in older patients: a population-based survey. *BMC Emerg Med.* 2019; 19:20.
53. Squire BT, Tamayo A, Tamayo-Sarver JH. At-risk populations and the critically ill rely disproportionately on ambulance transport to emergency departments. *Ann Emerg Med.* 2010; 56:341-7.
54. Wang S, Tian Y, Yao Y, Zhou J, Chen H, Diao X. Modified National Early Warning Score (MNEWS) in predicting the mortality of intensive care unit patients. *Postgrad Med J.* 2023; 99:875-82.
55. Atramont A, Lindecker-Cournil V, Rudant J, Tajahmady A, Drewniak N, Fouard A, et al. Association of Age With Short-term and Long-term Mortality Among Patients Discharged From Intensive Care Units in France. *JAMA Netw Open.* 2019 ;2:e193215.
56. Guidet B, de Lange DW, Flaatten H. Should this elderly patient be admitted to the ICU? *Intensive Care Med.* 2018; 44:1926-8.
57. Flaatten H, De Lange DW, Morandi A, Andersen FH, Artigas A, Bertolini G, et al. The impact of frailty on ICU and 30-day mortality and the level of care in very elderly patients (≥ 80 years). *Intensive Care Med.* 2017; 43:1820-8.

58. Guidet B, de Lange DW, Boumendil A, Leaver S, Watson X, Boulanger C, et al. The contribution of frailty, cognition, activity of daily life and comorbidities on outcome in acutely admitted patients over 80 years in European ICUs: the VIP2 study. *Intensive Care Med.* 2020; 46:57-69.
59. Vallet H, Guidet B, Boumendil A, De Lange DW, Leaver S, Szczeklik W, et al. The impact of age-related syndromes on ICU process and outcomes in very old patients. *Ann Intensive Care.* 2023; 13:68.
60. Abellan van Kan G, Rolland Y, Bergman H, Morley JE, Kritchevsky SB, Vellas B. The I.A.N.A Task Force on frailty assessment of older people in clinical practice. *J Nutr Health Aging.* 2008; 12:29-37.
61. Le Maguet P, Roquilly A, Lasocki S, Asehnoune K, Carise E, Saint Martin M, et al. Prevalence and impact of frailty on mortality in elderly ICU patients: a prospective, multicenter, observational study. *Intensive Care Med.* 2014; 40:674-82.
62. Barnett K, Mercer SW, Norbury M, Watt G, Wyke S, Guthrie B. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. *Lancet Lond Engl.* 2012; 38:37-43.
63. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J Chronic Dis.* 1987; 40:373-83.
64. Stavem K, Hoel H, Skjaker SA, Haagensen R. Charlson comorbidity index derived from chart review or administrative data: agreement and prediction of mortality in intensive care patients. *Clin Epidemiol.* 2017; 9:311-20.
65. Li Y, Liu X, Kang L, Li J. Validation and Comparison of Four Mortality Prediction Models in a Geriatric Ward in China. *Clin Interv Aging.* 2023; 18:2009-19.

66. Schneider C, Aubert CE, Del Giovane C, Donzé JD, Gastens V, Bauer DC, et al. Comparison of 6 Mortality Risk Scores for Prediction of 1-Year Mortality Risk in Older Adults With Multimorbidity. *JAMA Netw Open*. 2022; 5:e2223911.
67. Tanke MAC, Feyman Y, Bernal-Delgado E, et al. A challenge to all. A primer on inter-country differences of high-need, high-cost patients. *PLoS One*. 2019; 14:e0217353.
68. Schofield-Robinson OJ, Lewis SR, Smith AF, McPeake J, Alderson P. Follow-up services for improving long-term outcomes in intensive care unit (ICU) survivors. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018; 11:CD012701.
69. Denic A, Glasscock RJ, Rule AD. Structural and functional changes with the aging kidney. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2016;23(1):19-28.
70. Wong LSM, van der Harst P, de Boer RA, Huzen J, van Gilst WH, van Veldhuisen DJ. Aging, telomeres and heart failure. *Heart Fail Rev*. 2010; 15:479-86.
71. Cheng H, Fan X, Lawson WE, Pauksakon P, Harris RC. Telomerase deficiency delays renal recovery in mice after ischemia–reperfusion injury by impairing autophagy. *Kidney Int*. 2015; 88:85-94.
72. Blanc E, Chaize G, Fievez S, Féger C, Herquelot E, Vainchtock A, et al. The impact of comorbidities and their stacking on short- and long-term prognosis of patients over 50 with community-acquired pneumonia. *BMC Infect Dis*. 2021 ;21:949.
73. Dela Cruz CS, Wunderink RG, Christiani DC, Cormier SA, Crothers K, Doerschuk CM, et al. Future Research Directions in Pneumonia. NHLBI Working Group Report. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018; 198:256-63.
74. Aziz F, Malek S, Ibrahim KS, Raja Shariff RE, Wan Ahmad WA, Ali RM, et al. Short- and long-term mortality prediction after an acute ST-elevation myocardial infarction (STEMI) in Asians: A machine learning approach. *PLoS ONE*. 2021; 16:e0254894.

75. Wang GG, Wang SJ, Qin J, Li CS, Yu XZ, Shen H, et al. Characteristics, Management, and Outcomes of Acute Heart Failure in the Emergency Department: A Multicenter Registry Study with 1-year Follow-up in a Chinese Cohort in Beijing. *Chin Med J (Engl)*. 2017; 130:1894-901.
76. Chin YH, Yaow CYL, Teoh SE, et al. Long-term outcomes after out-of-hospital cardiac arrest: A systematic review and meta-analysis. *Resuscitation*. 2022; 171:15-29.
77. Li Y, Sun XL, Qiu H, Qin J, Li CS, Yu XZ, Wang GX, Fu Y, Zheng YA, Zhao B, Yu DM, Wang SJ, Wang GG. Long-term outcomes and independent predictors of mortality in patients presenting to emergency departments with acute heart failure in Beijing: a multicenter cohort study with a 5-year follow-up. *Chin Med J (Engl)*. 2021; 134:1803-1811.
78. Peng Y, Ngo L, Hay K, Alghamry A, Colebourne K, Ranasinghe I. Long-Term Survival, Stroke Recurrence, and Life Expectancy After an Acute Stroke in Australia and New Zealand From 2008-2017: A Population-Wide Cohort Study. *Stroke*. 2022; 53:2538-48.
79. Ekker MS, Verhoeven JI, Vaartjes I, Jolink WMT, Klijn CJM, de Leeuw FE. Association of Stroke Among Adults Aged 18 to 49 Years With Long-term Mortality. *JAMA*. 2019; 321:2113-23.
80. Romain G, Mariet AS, Jooste V, Duloquin G, Thomas Q, Durier J, et al. Long-Term Relative Survival after Stroke: The Dijon Stroke Registry. *Neuroepidemiology*. 2019; 54:498-505.
81. Bordon J, Wiemken T, Peyrani P, Paz ML, Gnoni M, Cabral P, et al. Decrease in long-term survival for hospitalized patients with community-acquired pneumonia. 2010; 138:279-83.

82. Johnstone J, Eurich DT, Majumdar SR, Jin Y, Marrie TJ. Long-term morbidity and mortality after hospitalization with community-acquired pneumonia: a population-based cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2008; 87:329-34.
83. See EJ, Jayasinghe K, Glassford N, Bailey M, Johnson DW, Polkinghorne KR, et al. Long-term risk of adverse outcomes after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis of cohort studies using consensus definitions of exposure. *Kidney Int*. 2019; 95:160-72.
84. Horkan CM, Purtle SW, Mendu ML, Moromizato T, Gibbons FK, Christopher KB. The association of acute kidney injury in the critically ill and postdischarge outcomes: a cohort study*. *Crit Care Med*. 2015; 43:354-64.
85. Hadadi A, Farrokhpour H, Rashedi S, Kafan S, Sotoudehnia M, Rahimzadeh H, et al. Long-Term Impact of the COVID-19 Associated AKI: The Relationship between Kidney Recovery and Mortality in a 10-Month Follow-Up Cohort Study. *Kidney Blood Press Res*. 2022; 47:486-91.
86. Martino C, Russo E, Santonastaso DP, Gamberini E, Bertoni S, Padovani E, et al. Long-term outcomes in major trauma patients and correlations with the acute phase. *World J Emerg Surg WJES*. 2020; 15:6.
87. Madhok DY, Rodriguez RM, Barber J, Temkin NR, Markowitz AJ, Kreitzer N, et al. Outcomes in Patients With Mild Traumatic Brain Injury Without Acute Intracranial Traumatic Injury. *JAMA Netw Open*. 2022; 5:e2223245.
88. Ferris H, Merron G, Coughlan T. 1 year mortality after hip fracture in an Irish urban trauma centre. *BMC Musculoskelet Disord*. 2023; 24:487.
89. Peetz AB, Brat GA, Rydingsward J, Askari R, Olufajo OA, Elias KM, et al. Functional status, age, and long-term survival after trauma. *Surgery*. 2016; 160:762-70.

90. Newgard CD, Lin A, Yanez ND, Bulger E, Malveau S, Caughey A, et al. Long-term outcomes among injured older adults transported by emergency medical services. *Inj-Int J CARE Inj*. 2019; 50:1175-85.
91. Shankar-Hari M, Ambler M, Mahalingasivam V, Jones A, Rowan K, Rubenfeld GD. Evidence for a causal link between sepsis and long-term mortality: a systematic review of epidemiologic studies. *Crit Care*. 2016; 20:101.
92. Prescott HC, Osterholzer JJ, Langa KM, Angus DC, Iwashyna TJ. Late mortality after sepsis: propensity matched cohort study. *The BMJ*. 2016;353:i2375.
93. Shankar-Hari M, Harrison DA, Ferrando-Vivas P, Rubenfeld GD, Rowan K. Risk Factors at Index Hospitalization Associated With Longer-term Mortality in Adult Sepsis Survivors. *JAMA Netw Open*. 2019; 2:e194900.
94. Kosyakovsky LB, Angriman F, Katz E, Adhikari NK, Godoy LC, Marshall JC, et al. Association between sepsis survivorship and long-term cardiovascular outcomes in adults: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*. septiembre de 2021; 47:931-42.
95. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther*. 2001; 69:89-95.
96. Biomarkers and risk assessment : concepts and principles [Internet]. [citado 2 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9241571551>
97. Conway SR, Wong HR. Biomarker Panels in Critical Care. *Crit Care Clin*. 2020; 36:89-104.
98. Sarma A, Calfee CS, Ware LB. Biomarkers and Precision Medicine: State of the Art. *Crit Care Clin*. 2020; 36:155-165.

99. Brekke IJ, Puntervoll LH, Pedersen PB, Kellett J, Brabrand M. The value of vital sign trends in predicting and monitoring clinical deterioration: A systematic review. *PLoS ONE*. 2019;14:e0210875.
100. Barfod C, Lauritzen MMP, Danker JK, Sölétormos G, Forberg JL, Berlac PA, et al. Abnormal vital signs are strong predictors for intensive care unit admission and in-hospital mortality in adults triaged in the emergency department - a prospective cohort study. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2012; 20:28.
101. Buist M, Bernard S, Nguyen TV, Moore G, Anderson J. Association between clinically abnormal observations and subsequent in-hospital mortality: a prospective study. *Resuscitation*. 2004; 62:137-41.
102. Henriksen DP, Brabrand M, Lassen AT. Prognosis and Risk Factors for Deterioration in Patients Admitted to a Medical Emergency Department. *PLoS ONE*. 2014; 9:e94649.
103. Ljunggren M, Castrén M, Nordberg M, Kurland L. The association between vital signs and mortality in a retrospective cohort study of an unselected emergency department population. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2016; 24:21.
104. Castro D, Patil SM, Zubair M, Keenaghan M. Arterial Blood Gas. En: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [citado 5 de febrero de 2024]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK536919/>
105. Jörg M, Öster M, Wretborn J, Wilhelms DB. Agreement of pCO₂ in venous to arterial blood gas conversion models in undifferentiated emergency patients. *Intensive Care Med Exp*. 2023; 11:80.
106. Lai Q, Wei W, He Y, Cheng T, Han T, Cao Y. A Rapid Prognostic Score Based on Bedside Arterial Blood Gas Analysis (ABG) Established for Predicting 60-Day

Adverse Outcomes in Patients with Acute Pancreatitis in the Emergency Department. *J Inflamm Res.* 2022;15:5337-46.

107. Fabre M, Fehlmann CA, Gartner B, Zimmermann-Ivoll CG, Rey F, Sarasin F, et al. Prehospital arterial hypercapnia in acute heart failure is associated with admission to acute care units and emergency room length of stay: a retrospective cohort study. *BMC Emerg Med.* 2021;21:14.

108. Jyoti D, Kumar A, Halim T, Hai AA. The Association Between Serum Lactate Concentration, Base Deficit, and Mortality in Polytrauma Patients as a Prognostic Factor: An Observational Study. *Cureus.* 2022; 14:e28200.

109. Zemlin AE, Sigwadhi LN, Wiese OJ, Jalavu TP, Chapanduka ZC, Allwood BW, et al. The association between acid–base status and clinical outcome in critically ill COVID-19 patients admitted to intensive care unit with an emphasis on high anion gap metabolic acidosis. *Ann Clin Biochem.* 2023; 60:86-91.

110. Lehmann R, Ritter O, Tennigkeit J, Patschan S, Patschan D. Multiple blood gas variables predict AKI survival in an independent manner. *BMC Nephrol.* 2024; 25:28.

111. Balzer F, Menk M, Ziegler J, Pille C, Wernecke KD, Spies C, et al. Predictors of survival in critically ill patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS): an observational study. *BMC Anesthesiol.* 2016;16:108.

112. Kamel KS, Oh MS, Halperin ML. L-lactic acidosis: pathophysiology, classification, and causes; emphasis on biochemical and metabolic basis. *Kidney Int.* 2020; 97:75-88.

113. Gharipour A, Razavi R, Gharipour M, Modarres R, Nezafati P, Mirkheshti N. The incidence and outcome of severe hyperlactatemia in critically ill patients. *Intern Emerg Med.* 2021; 16:115-23.

114. Villar J, Short JH, Lighthall G. Lactate Predicts Both Short- and Long-Term Mortality in Patients With and Without Sepsis. *Infect Dis.* 2019;12:1178633719862776.
115. Jentzer JC, Schrage B, Patel PC, Kashani KB, Barsness GW, Holmes DR, et al. Association Between the Acidemia, Lactic Acidosis, and Shock Severity With Outcomes in Patients With Cardiogenic Shock. *J Am Heart Assoc.* 2022; 11:e024932.
116. Ter Avest E, Griggs J, Wijesuriya J, Russell MQ, Lyon RM. Determinants of prehospital lactate in trauma patients: a retrospective cohort study. *BMC Emerg Med.* 2020; 20:18.
117. Haas SA, Lange T, Saugel B, Petzoldt M, Fuhrmann V, Metschke M, et al. Severe hyperlactatemia, lactate clearance and mortality in unselected critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2016; 42:202-10.
118. Martín-Rodríguez F, López-Izquierdo R, Medina-Lozano E, Ortega Rabbione G, del Pozo Vegas C, Carbajosa Rodríguez V, et al. Accuracy of prehospital point-of-care lactate in early in-hospital mortality. *Eur J Clin Invest.* 2020;50:e13341.
119. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021. *Crit Care Med.* 2021;49:e1063.
120. Lewis CT, Naumann DN, Crombie N, Midwinter MJ. Prehospital point-of-care lactate following trauma: A systematic review. *J Trauma Acute Care Surg.* 2016;81:748-755.
121. Friberg ML, Rognås L. Patient-tailored triage decisions by anaesthesiologist-staffed prehospital critical care teams: a retrospective descriptive study. *BMJ Open.* 2018; 8:e019813.

122. Loisa E, Kallonen A, Hoppu S, Tirkkonen J. Trends in the national early warning score are associated with subsequent mortality - A prospective three-centre observational study with 11,331 general ward patients. *Resusc Plus*. 2022; 10:100251.
123. Guan G, Lee CMY, Begg S, Crombie A, Mnatzaganian G. The use of early warning system scores in prehospital and emergency department settings to predict clinical deterioration: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2022;17:e0265559.
124. Burgos-Esteban A, Gea-Caballero V, Marín-Maicas P, Santillán-García A, Cordón-Hurtado M de V, Marqués-Sule E, et al. Effectiveness of Early Warning Scores for Early Severity Assessment in Outpatient Emergency Care: A Systematic Review. *Front Public Health*. 2022; 10:894906.
125. Lindskou TA, Ward LM, Søvsø MB, Mogensen ML, Christensen EF. Prehospital Early Warning Scores to Predict Mortality in Patients Using Ambulances. *JAMA Netw Open*. 2023; 6:e2328128.
126. Koyama S, Yamaguchi Y, Gibo K, Nakayama I, Ueda S. Use of prehospital qSOFA in predicting in-hospital mortality in patients with suspected infection: A retrospective cohort study. *PLoS ONE*. 2019; 14:e0216560.
127. Subbe CP, Kruger M, Rutherford P, Gemmel L. Validation of a modified Early Warning Score in medical admissions. *QJM Mon J Assoc Physicians*. 2001; 94:521-6.
128. Royal College of Physicians. National Early Warning Score (NEWS) 2: standardising the assessment of acute-illness severity in the NHS. Updated report of a working party. RCP Lond [Internet]. 2017 [citado 8 de febrero de 2024]; Disponible en: <https://www.rcplondon.ac.uk/projects/outputs/national-early-warning-score-news-2>
129. Plate JD, Peelen LM, Leenen LP, Hietbrink F. Validation of the VitalPAC Early Warning Score at the Intermediate Care Unit. *World J Crit Care Med*. 2018; 7:39-45.

130. Torun G, Durak VA. The predictive value of triage early Warning Score (TEWS) on mortality of trauma patients presenting to the Emergency Department. *Ann Ital Chir.* 2019; 90:152-6.
131. Chang SH, Hsieh CH, Weng YM, Hsieh MS, Goh ZNL, Chen HY, et al. Performance Assessment of the Mortality in Emergency Department Sepsis Score, Modified Early Warning Score, Rapid Emergency Medicine Score, and Rapid Acute Physiology Score in Predicting Survival Outcomes of Adult Renal Abscess Patients in the Emergency Department. *BioMed Res Int.* 2018; 2018:6983568.
132. Miller RT, Nazir N, McDonald T, Cannon CM. The modified rapid emergency medicine score: A novel trauma triage tool to predict in-hospital mortality. *Injury.* 2017;48:1870-7.
133. Green M, Lander H, Snyder A, Hudson P, Churpek M, Edelson D. Comparison of the Between the Flags calling criteria to the MEWS, NEWS and the electronic Cardiac Arrest Risk Triage (eCART) score for the identification of deteriorating ward patients. *Resuscitation.* 2018; 123:86-91.
134. Martín-Rodríguez F, Sanz-García A, Medina-Lozano E, Castro Villamor MÁ, Carbajosa Rodríguez V, del Pozo Vegas C, et al. The Value of Prehospital Early Warning Scores to Predict in - Hospital Clinical Deterioration: A Multicenter, Observational Base-Ambulance Study. *Prehosp Emerg Care.* 2021; 25:597-606.
135. Patel R, Nugawela MD, Edwards HB, Richards A, Le Roux H, Pullyblank A, et al. Can early warning scores identify deteriorating patients in pre-hospital settings? A systematic review. *Resuscitation.* 2018; 132:101-11.
136. Füzéry AK, Bobyak J, Chang E, Sharman R, Venner AA. Challenges of Point-of-Care Testing in Ambulances. *J Appl Lab Med.* 2019; 4:293-5.

137. Castro-Portillo E, López-Izquierdo R, Sanz-García A, Ortega GJ, Delgado-Benito JF, Castro Villamor MA, et al. Role of prehospital point-of-care N-terminal pro-brain natriuretic peptide in acute life-threatening cardiovascular disease. *Int J Cardiol.* 2022; 364:126-32.
138. Ostrer IR, Wang TY. Are We Ready for Prehospital Troponin Testing? *JAMA Intern Med.* 2023;183:211-2.
139. Dawson LP, Nehme E, Nehme Z, Zomer E, Bloom J, Cox S, et al. Chest Pain Management Using Prehospital Point-of-Care Troponin and Paramedic Risk Assessment. *JAMA Intern Med.* 2023;183:203-11.
140. Donoso Calero MI, Mordillo-Mateos L, Martín-Conty JL, Polonio-López B, López-González Á, Durantez-Fernández C, et al. Modified Rapid Emergency Medicine Score-Lactate (mREMS-L) performance to screen non-anticipated 30-day-related-mortality in emergency department. *Eur J Clin Invest.* 2023;53:e13994.
141. Villanueva Rábano R, Rodríguez FM, López Izquierdo R. National Early Warning Score 2 Lactate (NEWS2-L) in Predicting Early Clinical Deterioration in Patients with Dyspnoea in Prehospital Care. *Investig Educ En Enferm.* 2021; 39:5.
142. Williams TA, Tohira H, Finn J, Perkins GD, Ho KM. The ability of early warning scores (EWS) to detect critical illness in the prehospital setting: A systematic review. *Resuscitation.* 2016; 102:35-43.
143. Heino A, Björkman J, Tommila M, Iirola T, Jäntti H, Nurmi J. Accuracy of prehospital clinicians' perceived prognostication of long-term survival in critically ill patients: a nationwide retrospective cohort study on helicopter emergency service patients. *BMJ Open.* 2022; 12:e059766.
144. König IR, Fuchs O, Hansen G, von Mutius E, Kopp MV. What is precision medicine? *Eur Respir J.* 2017; 50:1700391.

145. Olsson H, Karlson BW, Herlitz J, et al. Predictors of short- and long-term mortality in critically ill, older adults admitted to the emergency department: an observational study. *BMC Emerg Med.* 2022; 22:15.
146. Morgan A. Long-term outcomes from critical care. *Surg Oxf Oxf.* enero de 2021; 39:53-7.
147. Galvin R, Gilleit Y, Wallace E, Cousins G, Bolmer M, Rainer T, et al. Adverse outcomes in older adults attending emergency departments: a systematic review and meta-analysis of the Identification of Seniors At Risk (ISAR) screening tool. *Age Ageing.* 2017; 46:179-86.
148. Silva-Obregón JA, Quintana-Díaz M, Saboya-Sánchez S, et al. Frailty as a predictor of short- and long-term mortality in critically ill older medical patients. *J Crit Care.* 2020; 55:79-85.
149. Roth GA, Mensah GA, Fuster V. The Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risks: A Compass for Global Action. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76:2980-1.
150. Lindskou TA, Pilgaard L, Sovso MB, Klojgard TA, Larsen TM, Jensen FB, et al. Symptom, diagnosis and mortality among respiratory emergency medical service patients. *PLoS ONE.* 2019; 14:e0213145.
151. Pesola GR, Ahsan H. Dyspnea as an independent predictor of mortality. *Clin Respir J.* 2016; 10:142-52.
152. Vincent JL, Jones G, David S, Olariu E, Cadwell KK. Frequency and mortality of septic shock in Europe and North America: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Lond Engl.* 2019; 23:196.
153. Olariu E, Pooley N, Danel A, Miret M, Preiser JC. A systematic scoping review on the consequences of stress-related hyperglycaemia. *PLoS ONE.* 2018; 13:e0194952.

154. Plummer MP, Bellomo R, Cousins CE, Annink CE, Sundararajan K, Reddi BAJ, et al. Dysglycaemia in the critically ill and the interaction of chronic and acute glycaemia with mortality. *Intensive Care Med.* 2014; 40:973-80.
155. Chen PC, Chua SK, Hung HF, et al. Admission hyperglycemia predicts poorer short- and long-term outcomes after primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction. *J Diabetes Investig.* 2014; 5:80-86.
156. Hiemstra B, Koster G, Wiersema R, et al. The diagnostic accuracy of clinical examination for estimating cardiac index in critically ill patients: the Simple Intensive Care Studies-I. *Intensive Care Med.* 2019; 45:190-200.
157. Nickel CH, Kellett J, Nieves Ortega R, Lyngholm L, Hanson S, Cooksley T, et al. A simple prognostic score predicts one-year mortality of alert and calm emergency department patients: A prospective two-center observational study. *Int J Clin Pract.* 2020; 74:e13481.
158. Gunnerson KJ, Saul M, He S, Kellum JA. Lactate versus non-lactate metabolic acidosis: a retrospective outcome evaluation of critically ill patients. *Crit Care.* 2006; 10:R22.
159. Jung B, Rimmele T, Le Goff C, Chanques G, Corne P, Jonquet O, et al. Severe metabolic or mixed acidemia on intensive care unit admission: incidence, prognosis and administration of buffer therapy. a prospective, multiple-center study. *Crit Care.* 2011; 15:R238.
160. Azevedo LCP, Choi H, Simmonds K, Davidow J, Bagshaw SM. Incidence and long-term outcomes of critically ill adult patients with moderate-to-severe diabetic ketoacidosis: retrospective matched cohort study. *J Crit Care.* 2014; 29:971-7.

161. Issa MS, Grossestreuer AV, Patel H, Ntshinga L, Coker A, Yankama T, et al. Lactate and hypotension as predictors of mortality after in-hospital cardiac arrest. Resuscitation. 2021; 158:208-14.
162. Aisiku IP, Chen PR, Truong H, Monsivais DR, Edlow J. Admission serum lactate predicts mortality in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Am J Emerg Med. 2016; 34:708-12.
163. Gnanenthiran SR, Ng ACC, Cumming RG, Brieger DB, le Couteur DG, Waite LM, et al. Hemoglobin, Frailty, and Long-term Cardiovascular Events in Community-Dwelling Older Men Aged ≥ 70 Years. Can J Cardiol. 2022; 38:745-53.
164. James MT, Bhatt M, Pannu N, Tonelli M. Long-term outcomes of acute kidney injury and strategies for improved care. Nat Rev Nephrol. 2020; 16:193-205.
165. Martín-Rodríguez F, López-Izquierdo R, Del Pozo Vegas C, Delgado-Benito JF, Ortega GJ, Castro Villamor MA, et al. Association of Prehospital Oxygen Saturation to Inspired Oxygen Ratio With 1-, 2-, and 7-Day Mortality. JAMA Netw Open. 2021; 4:e215700.
166. Liu VX, Lu Y, Carey KA, Gilbert ER, Afshar M, Akel M, et al. Comparison of Early Warning Scoring Systems for Hospitalized Patients With and Without Infection at Risk for In-Hospital Mortality and Transfer to the Intensive Care Unit. JAMA Netw Open. 2020; 3:e205191.
167. Gerry S, Bonnici T, Birks J, Kirtley S, Virdee PS, Watkinson PJ, et al. Early warning scores for detecting deterioration in adult hospital patients: systematic review and critical appraisal of methodology. The BMJ. 2020; 369:m1501.
168. Zonneveld LEEC, van Wijk RJ, Olgers TJ, Bouma HR, Ter Maaten JC. Prognostic value of serial score measurements of the national early warning score, the quick sequential organ failure assessment and the systemic inflammatory response syndrome to

predict clinical outcome in early sepsis. *Eur J Emerg Med Off J Eur Soc Emerg Med.* 2022; 29:348-56.

169. Candel BGJ, de Groot B, Nissen SK, Thijssen WAMH, Lameijer H, Kellett J. The prediction of 24-h mortality by the respiratory rate and oxygenation index compared with National Early Warning Score in emergency department patients: an observational study. *Eur J Emerg Med Off J Eur Soc Emerg Med.* 2023; 30:110-6.

170. Cei F, Fenu P, Sole C, Mumoli N, Cei M. A quick modified early warning score for triaging medical patients at admission. *Eur J Emerg Med Off J Eur Soc Emerg Med.* 2022; 29:80-1.

171. Hirose T, Katayama Y, Ogura H, Umemura Y, Kitamura T, Mizushima Y, et al. Relationship between the prehospital quick Sequential Organ Failure Assessment and prognosis in patients with sepsis or suspected sepsis: a population-based ORION registry. *Acute Med Surg.* 2021; 8:e675.

172. Ruge T, Malmer G, Wachtler C, Ekelund U, Westerlund E, Svensson P, et al. Age is associated with increased mortality in the RETTS-A triage scale. *BMC Geriatr.* 2019; 19:139.

173. Lee JH, Kim MJ, Hong JY, Myung J, Roh YH, Chung SP. The elderly age criterion for increased in-hospital mortality in trauma patients: a retrospective cohort study. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2021; 29:133.

174. Ganna A, Ingelsson E. 5 year mortality predictors in 498 103 UK Biobank participants: a prospective population-based study. *The Lancet.* 2015 ;386:533-40.

175. Jo S, Yoon J, Lee JB, Jin Y, Jeong T, Park B. Predictive value of the National Early Warning Score–Lactate for mortality and the need for critical care among general emergency department patients. *J Crit Care.* 2016 ;36:60-8.

176. Achanti A, Szerlip HM. Acid-Base Disorders in the Critically Ill Patient. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2023; 18:102.
177. Ruiz-Álvarez MJ, Stampone E, Verduras YF, Gallo G, González MB, Cubillo BB, et al. Hypocalcemia: A key biomarker in hospitalized COVID-19 patients. *Biomed J.* 2023; 46:93-9.
178. de Los Ángeles Fernández-Rodríguez M, Prieto-García B, Vázquez-Álvarez J, Jacob J, Gil V, Miró O, et al. Prognostic implications of Anemia in patients with acute heart failure in emergency departments. ANEM-AHF Study. *Int J Clin Pract.* 2021; 75(:e13712.
179. Yang CJ, Hsiao KY, Su IC, Chen IC. The association between anemia and the mortality of severe traumatic brain injury in emergency department. *J Trauma.* 2011; 71:E132-135.
180. Pickkers P, Darmon M, Hoste E, Joannidis M, Legrand M, Ostermann M, et al. Acute kidney injury in the critically ill: an updated review on pathophysiology and management. *Intensive Care Med.* 2021; 47:835-50.
181. McPeake J, Quasim T, Henderson P, Leyland AH, Lone NI, Walters M, et al. Multimorbidity and Its Relationship With Long-Term Outcomes After Critical Care Discharge. *Chest.* 2021; 160:1681-92.
182. Esquinas-Requena JL, García-Nogueras I, Hernández-Zegarra P, Atienzar-Núñez P, Sánchez-Jurado PM, Abizanda P. [Anemia and frailty in older adults from Spain. The FRADEA Study]. *Rev Espanola Geriatr Gerontol.* 2021; 56:129-35.
183. Wu CY, Hu HY, Chou YJ, Huang N, Chou YC, Li CP. What Constitutes Normal Hemoglobin Concentrations in Community-Dwelling Older Adults? *J Am Geriatr Soc.* 2016; 64:1233-41.

184. O'Neill DE, Graham MM. Anemia, Cardiovascular Disease, and Frailty in the Older Adult. *Can J Cardiol.* 2022; 38:715-7.
185. Kriswidyatomo P, Pradnyan Klopung Y, Guntur Jaya M, Adrian Nugraha R, Prawira Putri C, Hendrawan Putra D, et al. Prognostic Value of PCO₂ Gap in Adult Septic Shock Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Turk J Anaesthesiol Reanim.* 2022; 50:324-31.
186. Zhang Y, Lin YX. [Risk factors analysis for one-year and long-term mortality in patients hospitalized for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi Zhonghua Jiehe He Huxi Zazhi Chin J Tuberc Respir Dis.* 2019;42: 895-900.
187. Lun CT, Tsui MSN, Cheng SL, Chan VL, Leung WS, Cheung APS, et al. Differences in baseline factors and survival between normocapnia, compensated respiratory acidosis and decompensated respiratory acidosis in COPD exacerbation: A pilot study. *Respirol Carlton Vic.* 2016; 21:128-36.
188. Festic E, Bansal V, Kor DJ, Gajic O, US Critical Illness and Injury Trials Group: Lung Injury Prevention Study Investigators (USCIITG–LIPS). SpO₂/FiO₂ ratio on hospital admission is an indicator of early acute respiratory distress syndrome development among patients at risk. *J Intensive Care Med.* 2015; 30:209-16.
189. Brown SM, Duggal A, Hou PC, et al. Nonlinear Imputation of PaO₂/FIO₂ From SpO₂/FIO₂ Among Mechanically Ventilated Patients in the ICU: A Prospective, Observational Study. *Crit Care Med.* 2017; 45:1317-1324.