



Universidad de Valladolid

PROGRAMA DE DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS DE LA
SALUD

TESIS DOCTORAL:

**PREDICCIÓN DEL RIESGO DE DETERIORO CLÍNICO EN PACIENTES
CON INFECCIÓN EN EL ENTORNO DE LAS URGENCIAS Y
EMERGENCIAS: DE LOS BIOMARCADORES Y ESCALAS DE ALERTA
TEMPRANA A LOS MODELOS DE RIESGO.**

Presentada por:

Laura Melero Guijarro para optar al grado de

Doctor por la Universidad de Valladolid

Dirigida por:

Raúl López Izquierdo

Francisco Martín Rodríguez

PRESENTACIÓN

TESIS DOCTORAL EN FORMATO DE COMPENDIO DE PUBLICACIONES.

A continuación, se enumeran los artículos originales de investigación que integran la Tesis Doctoral “PREDICCIÓN DEL RIESGO DE DETERIORO CLÍNICO EN PACIENTES CON INFECCIÓN EN EL ENTORNO DE LAS URGENCIAS Y EMERGENCIAS: DE LOS BIOMARCADORES Y ESCALAS DE ALERTA TEMPRANA A LOS MODELOS DE RIESGO”:

1. 1.Martín-Rodríguez F, **Melero-Guijarro L**, Ortega GJ, Sanz-García A, de la Torre de Dios T, Manzanares JÁ, Martín-Conty JL, Castro Villamor MA, Delgado Benito JF, López-Izquierdo R. Combination of Prehospital NT-proBNP with qSOFA and NEWS to Predict Sepsis and Sepsis-Related Mortality. *Dis Markers*. 2022 Feb 23;2022:5351137. doi: 10.1155/2022/5351137-
2. **2.Melero-Guijarro L**, Sanz-García A, Martín-Rodríguez F, Lipari V, Mazas Perez Oleaga C, Carvajal Altamiranda S, Martínez López NM, Domínguez Azpíroz I, Castro Villamor MA, Sánchez Soberón I, López-Izquierdo R. Prehospital qSOFA, mSOFA, and NEWS2 performance for sepsis prediction: A prospective, multi-center, cohort study. *Front Med (Lausanne)*. 2023 Apr 18;10:1149736. doi: 10.3389/fmed.2023.1149736.
3. **3.Melero Guijarro L**, Martín-Rodríguez F, Álvarez Manzanares J, Del Pozo Vegas C, Sanz García A, Castro Villamor MÁ, López-Izquierdo R. Long-term risk of death in patients with infection attended by prehospital emergency services. *Emergencias*. 2024 Apr;36(2):88-96. Spanish, English. doi: 10.55633/s3me/023.2023.

AGRADECIMIENTOS

A mis directores Raúl y Paco por enseñarme, guiarme y animarme constantemente.

A mis abuelos, cuyo legado de esfuerzo, humildad y amor permanece como una guía constante en mi vida.

A mis padres, por ser ejemplo de constancia, entrega y fe inquebrantable en mí. A mi hermana, por su complicidad, alegría y apoyo firme a lo largo de este camino.

Y, con mención especial a Ignacio, mi marido. Por su paciencia infinita, su amor incondicional y su confianza absoluta en cada uno de mis pasos. Esta meta es también suya.

Gracias a todos por ser parte esencial de este logro.

v

DEDICATORIA

A Elena y Lucas

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

- **SS:** Shock Séptico
- **SG:** Sepsis Grave
- **UCI:** Unidades de cuidados intensivos
- **EE. UU:** Estados Unidos
- **SME:** Servicio Médico de Emergencias
- **SEMH:** Servicio de Emergencias médicas en Helicóptero
- **UME:** Unidad Medicalizada de Emergencias
- **SVB:** Soporte Vital Básico
- **SVA:** Soporte Vital Avanzado
- **SUH:** Servicio de Urgencias Hospitalario
- **TEM:** Técnico de Emergencias Médicas
- **ERN:** **Enfermera titulada de emergencias**
- **POCT:** Point Of Care Testing
- **SRIS:** Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica
- **SDRA:** Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo
- **PIRO:** Predisposición, Injuria/Infección, Respuesta, Organ disfunción
- **SSC:** Campaña para la Supervivencia de la Sepsis
- **SOFA:** Sequential Organ Failure Assessment
- **Qsofa:** Quick Sequential Organ Failure Assessment
- **Msofa:** Modiciated Sequential Organ Failure Assessment
- **Pre-mSOFA:** prehospital modified Sequential Organ Failure Assessment
- **Msris:** Version simplificada de la escala SRIS
- **GCS:** Glasgow Score
- **VS:** Volumen Sistólico
- **VVS:** Variación de Volumen Sistólico
- **PPV:** Variación de Presión del Pulso
- **FC:** Frecuencia Cardiaca
- **FR:** Frecuencia Respiratoria
- **T^a:** Temperatura
- **PaO₂:** Presión Arterial de Oxígeno

- **PaCO₂**: Presión Arterial de Díóxido de Carbono
- **FiO₂**: Fracción inspirada de Oxígeno
- **SpO₂**: Saturación Arterial de Oxígeno
- **Sa/Fi**: relación entre saturación de oxígeno y oxígeno inspirado
- **Pa/Fi**: relación entre presión arterial de oxígeno y oxígeno inspirado
- **TA**: Tensión Arterial
- **PAM**: Presión Arterial Media
- **TAS**: Tensión Arterial Sistólica
- **TAD**: Tension Arterial Diastólica
- **EWS**: Early Warning Score
- **NEWS**: National Early Warning Score
- **MEWS**: Modificated Early Warning Score
- **LODS**: Logistic Organ Disfuntion Score
- **PCR**: Proteína C Reactiva
- **PCT**: Procalcitonina
- **ProADM**: proadrenomedulina
- **BNP**: Péptido Natriuretico Atrial
- **NTProBNP**:
- **FA**: Fibrilación Auricular
- **MRSA**: Stafilococo Meticilin Resistente
- **EPOC**: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
- **ERC**: Enfermedad Renal Crónica
- **IRA**: Insuficiencia Respiratoria Aguda
- **SACYL**: Sistema de Salud de Castilla Y León
- **ABC/AUC**: Área Bajo la Curva
- **RIC**: Rango Inter Cuartílico
- **IC**: Intervalo de Confianza
- **ICC**: Índice de Comorbilidad de Charlson
- **IC**: Insuficiencia Cardiaca
- **COVID-19**: Infección por Coronavirus 2019

X

RESUMEN

PREDICCIÓN DEL RIESGO DE DETERIORO CLÍNICO EN PACIENTES CON INFECCIÓN EN EL ENTORNO DE LAS URGENCIAS Y EMERGENCIAS: DE LOS BIOMARCADORES Y ESCALAS DE ALERTA TEMPRANA A LOS MODELOS DE RIESGO

Objetivos

Evaluar el papel del péptido NT-proBNP en el punto de atención prehospitalaria para predecir la sepsis, el choque séptico o la mortalidad relacionada con la sepsis intrahospitalaria

Analizar el rendimiento de qSOFA, NEWS2 y mSOFA como predictores de sepsis en pacientes con sospecha de infección en atención prehospitalaria. También, estudiar la capacidad predictiva de las escalas mencionadas en el shock séptico y la mortalidad hospitalaria.

Diseñar y validar un modelo de riesgo con variables determinadas a nivel prehospitalario para predecir el riesgo de mortalidad a largo plazo (1 año) en pacientes con infección.

Material y métodos

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

E1: Se trata de un estudio de cohorte prospectivo, pronóstico, realizado en servicios médicos de emergencia, de adultos evacuados en ambulancia e ingresados en el servicio de urgencias entre enero de 2020 y mayo de 2021. El poder discriminativo de la variable predictiva se evaluó mediante un modelo de predicción entrenado utilizando la cohorte de derivación y evaluado por el área bajo la curva de la curva operativa del receptor en la cohorte de validación.

E2: Estudio de cohorte prospectivo, multicéntrico y basado en ambulancias, desarrollado por los servicios de emergencias médicas, en pacientes ($n = 535$) con sospecha de infección trasladados en ambulancia con alta prioridad a urgencias (SU). El estudio incluyó 40 ambulancias y 4 SU en España entre el 1 de enero de 2020 y el 30 de septiembre de 2021. Se recopilaron todas las variables utilizadas en las puntuaciones, además de datos sociodemográficos, constantes vitales estándar y parámetros analíticos

prehospitalarios (glucosa, lactato y creatinina). Para la evaluación de las puntuaciones, se utilizaron el poder discriminativo, la curva de calibración y el análisis de curvas de decisión (ACD).

E3: Estudio multicéntrico, observacional prospectivo, sin intervención, en pacientes adultos con sospecha infección atendidos por unidades de soporte vital avanzado y trasladados a 4 hospitales españoles entre el 1 de junio de 2020 y el 30 de junio de 2022. Se recogieron variables demográficas, fisiológicas, clínicas y analíticas. Se construyó y validó un modelo de riesgo para la mortalidad a un año usando una regresión de Cox..

Resultados

- **E1:** Un total de 1360 pacientes con enfermedades médicas fueron incluidos en el estudio. La incidencia de sepsis, choque séptico y mortalidad intrahospitalaria relacionada con sepsis fue del 6,4% (67 casos), 4,2% (44 casos) y 6,1% (64 casos). El Prehospital National Early Warning Score 2 tuvo una validez predictiva superior que la Quick Sequential Organ Failure Assessment y el propéptido natriurético cerebral *N-terminal para detectar sepsis y choque séptico, pero el propéptido natriurético cerebral N-terminal superó a ambos puntajes en la estimación de mortalidad intrahospitalaria relacionada con sepsis.* La aplicación del propéptido natriurético cerebral *N-terminal a subgrupos de los otros dos puntajes mejoró la identificación de sepsis, choque séptico y mortalidad relacionada con sepsis en el grupo de pacientes con puntaje de bajo riesgo*
- **E2:** La escala mSOFA superó a las otras dos puntuaciones en mortalidad, presentando las siguientes AUC: 0,877 (IC del 95 %: 0,841-0,913), 0,761 (IC del 95 %: 0,706-0,816) y 0,731 (IC del 95 %: 0,674-0,788) para mSOFA, NEWS y qSOFA, respectivamente. No se encontraron diferencias en sepsis ni shock séptico, pero el AUC de mSOFA fue mayor que el de las otras dos puntuaciones. La curva de calibración y el DCA presentaron resultados similares.
- **E3:** se incluyeron 410 pacientes, con una tasa de mortalidad acumulada al año del 49%. La tasa de diagnóstico de sepsis (infección e incremento sobre el SOFA basal \$ 2 puntos) fue del 29,2% en supervivientes frente a un 56,7% en no supervivientes. El modelo predictivo obtuvo un área bajo la curva de la característica operativa del receptor para la mortalidad a un año fue de 0,89, e incluyó: edad, institucionalización, índice de comorbilidad de Charlson ajustado por edad, presión parcial de dióxido de carbono,

potasio, lactato, nitrógeno ureico en sangre, creatinina, saturación en relación con fracción inspirada de oxígeno y diagnóstico de sepsis

Conclusiones

1. El NT-proBNP en el punto de atención prehospitalaria es un potente predictor de la mortalidad hospitalaria por sepsis con una utilidad similar a las escalas NEWS-2 y qSOFA. Sin embargo, no parece útil para el reconocimiento de los pacientes sépticos, en este caso la puntuación NEWS-2 es la que mejor comportamiento presenta.
2. La determinación del NT-proBNP prehospitalario puede complementar a las escalas NEWS-2 y qSOFA en la evaluación pronostica de los pacientes con infección, siendo especialmente útil entre los pacientes con bajo riesgo de padecer una sepsis
3. La escala mSOFA prehospitalaria mostró mejores resultados que las escalas NEWS-2 y qSOFA para el diagnóstico de sepsis y shock séptico.
4. Las escalas mSOFA prehospitalaria tiene un mejor rendimiento en términos de predicción de mortalidad a corto plazo (dos días) que las escalas NEWS-2 y qSOFA.
5. Comparando las escalas NEWS-2 y qSOFA se observa que esta última presenta una mejor sensibilidad tanto para el diagnóstico de sepsis como para el pronóstico a corto plazo entre los pacientes con sospecha de infección.
6. La mortalidad acumulada al año entre los pacientes infectados que son transportados por el sistema de emergencias se puede considerar como muy elevada.
7. Se ha conseguido desarrollar y validar un modelo con variables epidemiológicas, analíticas y clínicas en el entorno prehospitalario que permite identificar desde el primer contacto del paciente con el sistema sanitario los casos de mayor riesgo.
8. El modelo obtenido obtiene mejores resultados para la predicción de la mortalidad anual acumulada en comparación de las otras escalas analizadas como la escala mSOFA prehospitalaria y la escala qSOFA.
9. Los factores implicados en el modelo que se ha obtenido para la valoración pronostica de los pacientes infectados son: la edad avanzada, vivir en instituciones cerradas, la pCO₂, el potasio, el ácido láctico, la urea, la creatinina, la SaFi, el

diagnóstico final de sepsis y presentar una comorbilidad elevada medida mediante el índice de comorbilidad de Charlson.

Palabras clave

Sepsis, biomarcadores, escalas de alerta temprana, servicios de emergencias médicos prehospitalarios, modelo de riesgo, mortalidad a largo plazo.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
a. Epidemiología	1
b. Breve historia de la sepsis y definiciones de consenso.	4
c. Escalas de alerta temprana.	9
i. Qsofa (quick SOFA score).....	9
ii. NEWS2 (National Early Wargning Score).....	11
iii. Escala mSOFA.....	13
d. Biomarcadores.....	16
i. Proteína C Reactiva (PCR).....	17
ii. Procalcitonina (PCT)	18
iii. Lactato.....	19
iv. Proadrenomedulina (proADM).....	21
v. Pro-BNP.....	22
e. Manejo inicial. Tratamiento y seguimiento a largo plazo	23
2. HIPÓTESIS	28
3. OBJETIVOS.....	30
4. MATERIAL, MÉTODOS Y RESULTADOS	32
5. DISCUSIÓN	43
6. CONCLUSIONES	56
7. LIMITACIONES	58
8. BIBLIOGRAFIA	60

1. INTRODUCCIÓN

a. Epidemiología

La patología infecciosa sigue siendo hoy en día una de las más prevalentes, sin que haya disminuido su importancia con el paso de los años. En nuestro medio supone aproximadamente el 15% de los pacientes atendidos en los servicios de urgencias (1). La manifestación más grave de la patología infecciosa es la sepsis y dentro de esta el shock séptico (SS)(2).

La sepsis es una disfunción orgánica potencialmente mortal causada por una respuesta desregulada del huésped a la infección(2). La sepsis y el shock séptico afectan a millones de personas en todo el mundo y tienen una mortalidad entre un 33% y un 16%. Su identificación temprana y tratamiento en las primeras horas mejoran los resultados(3) (2).

Aunque hay dificultades para recopilar datos fiables a nivel poblacional, según datos publicados en 2020, se produjeron a cerca de 48.9 millones de casos y 11 millones de muertes relacionados con la sepsis en todo el mundo, lo que representa un 20% de todas las defunciones en escala mundial(4, 5).

Aunque la sepsis puede afectar a cualquier persona en todo el mundo, existen disparidades regionales significativas en la incidencia y la mortalidad, registrándose las tasas más elevadas en los países de ingreso mediano bajo(6). Además, el riesgo es mayor en personas vulnerables, en particular: personas mayores, mujeres embarazadas o que lo han estado recientemente, recién nacidos, pacientes hospitalizados, pacientes en unidades de cuidados intensivos (UCI), personas inmunocomprometidas o con enfermedades crónicas (6-8). Cerca de la mitad de todos los casos estimados de sepsis estimados en el mundo se produjeron en niños de cinco años. Por cada mil pacientes hospitalizados, se estima que quince desarrollarán sepsis como complicación derivada de la atención de la salud.

Tabla1: etiología infecciosa más frecuente en los servicios de urgencias ordenada según frecuencia, por focos y con los microorganismos más frecuentes.

Foco de Infección	Microorganismos Frecuentes
Tracto urinario	<i>Escherichia coli</i> (20–40%), <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Proteus</i> spp., <i>Enterococcus</i> spp., <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (en pacientes institucionalizados o con sondas
Neumonía (comunitaria y nosocomial)	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Legionella pneumophila</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> (incluyendo MRSA), <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter</i> spp. (en pacientes críticos o institucionalizados)
Abdomen (peritonitis, apendicitis, etc.)	<i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Bacteroides fragilis</i> , <i>Enterococcus</i> spp., <i>Clostridium</i> spp
Piel y tejidos blandos	<i>Streptococcus pyogenes</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> (incluyendo MRSA), <i>Staphylococcus epidermidis</i> (en infecciones nosocomiales), <i>Enterococcus</i> spp., <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (en heridas crónicas o quemaduras
Sistema nervioso central (meningitis, abscesos)	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> (en mayores de 50 años), <i>Haemophilus influenzae</i> (menos frecuente hoy en día)
Endocarditis y dispositivos médicos	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Staphylococcus epidermidis</i> , * <i>Enterococcus</i> spp., <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (en dispositivos contaminados o en pacientes inmunodeprimidos)

Origen desconocido	Cobertura empírica debe considerar <i>S. aureus</i> , <i>E. coli</i> , anaerobios y <i>Pseudomonas</i> en pacientes de riesgo
--------------------	---

La sepsis tiene un costo elevado; se calcula que el coste medio hospitalario supera los 32.000 dólares de los E.E.U.U. por paciente en los países de ingresos altos(6). Un metaanálisis realizado en 2022 demostró que, aunque el coste estimado de tratar a un paciente séptico varía considerablemente entre estudios el tratamiento de la sepsis es consistentemente caro. El coste de los pacientes ingresados en una planta general es de 48.993 euros, superior a los pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos (UCI) (22.635 euros). Esta aparente contradicción se puede explicar por el hecho de que la mayoría de los pacientes con sepsis son ingresados en plantas generales. Además de eso, la duración de la estancia en una planta general suele ser mayor que en la UCI. Finalmente, hay más datos disponibles sobre los costes del tratamiento de la sepsis en la UCI que sobre el tratamiento de la sepsis en la sala general. De cara a elaborar estrategias de ahorro de costes relacionados con la sepsis una buena estrategia sería intentar reducir la estancia media hospitalaria por sepsis, ya que los procedimientos diagnósticos y las intervenciones terapéuticas solo suponen una cuarta parte de los costes (9).

La mortalidad por sepsis ha descendido en los últimos años y con este descenso el objetivo se ha centrado en la recuperación de los pacientes que sobreviven, que cada vez son más y que algunos estudios los cifran en 500.000 nuevos casos anualmente. Sin embargo, los pacientes que sobreviven presentan una mortalidad a los 5 años de hasta un 75%, asociado además a un deterioro físico y cognitivo severo (10). Por tanto, los pacientes que sobreviven se enfrentan al riesgo de tener una peor calidad de vida(11-13).

b. Breve historia de la sepsis y definiciones de consenso.

Clásicamente la sepsis fue definida como un Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SRIS) en presencia, o como resultado, de una infección sospechada o confirmada asociándose a un fracaso multiorgánico (2).

La sepsis fue descrita por primera vez hace 2.700 años por Hipócrates como una descomposición de la materia orgánica. En la antigüedad era entendida como descomposición de un cuerpo que producía autointoxicación y que acababa en la putrefacción(14, 15).

Aunque los avances sobre el origen y transmisión de enfermedades han tenido momentos importantes como la aparición “teoría de los gérmenes”, postulada por Louis Pasteur y Robert Koch el siglo XIX (16), o el comienzo de la era de los antibióticos con el descubrimiento de la penicilina por alexander Fleming en el siglo XX, no fue hasta 1991 cuando el colegio americano de cirujanos de tórax y la sociedad americana de medicina crítica cuando publicaron la primera definición de consenso(17). En ella se unificaron criterios para identificar y definir precozmente aquellos pacientes con sepsis y se definió la sepsis (“sepsis-1), como un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) más sospechosa de infección(18). Así mismo, la sepsis grave se estableció como sepsis asociada a disfunción orgánica, hipoperfusión tisular o hipotensión y el shock séptico se definió como sepsis con hipotensión arterial mantenida a pesar de la reanimación con fluidos. En esta conferencia, además se entendió hipoperfusión tisular como hipotensión, oliguria y lactato elevado. A la presencia de alteraciones en la función de dos o más órganos para lograr mantener homeostasis se le llamo síndrome de disfunción

multiorgánico, siendo este la principal causa de fallecimiento de los pacientes sépticos(17, 18).

El SIRS fue definido por cuatro variables, como podemos ver en la tabla.

DEFINICIÓN	CRITERIOS
Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS)	<i>Temperatura >38º o <36º</i> <i>Frecuencia cardiaca >90 lpm</i> <i>Frecuencia respiratoria >20 resp/min (o PaCO2<32mmHg)</i> <i>Recuento leucocitario>12.000/ml o <4.000/ml o >10% de formas inmaduras</i>
Sepsis	Al menos 2 criterios de SIRS causados por una infección conocida o sospechada
Sepsis Grave	<i>Sepsis + disfunción de órganos</i> (incluido hipoperfusión o hipotensión) causada por sepsis
Shock Séptico	Sepsis con hipotensión persistente o refractaria o hipoperfusión tisular a pesar de la fluidoterapia adecuada
Síndrome de Disfunción Multiorgánico	Presencia de disfunción orgánica en un paciente con una patología aguda cuya homeostasis no se puede mantener sin intervención.

Tabla2. Denominaciones según el criterio del consenso “sepsis-1”

Los criterios de SIRS son muy sensibles, cerca de un 90% de los pacientes ingresados en UCI cumplen estos criterios(19). Por ello, definir el papel de la infección en la patogénesis de SIRS ha resultado complejo. Esto es, que tanto la inflamación estéril (casos de pancreatitis, quemados o tras un traumatismo grave) como la infección pueden trascurrir

con síntomas y signos tanto clínicos como analíticos similares(20). Durante esta conferencia el término bacteriemia quedó reservados únicamente para aquellos casos en los que se confirmara la presencia de bacterias en sangre. En el caso de encontrar hongos, virus o parásitos el proceso se denominaría “fungemia, viremia o parasitemia respectivamente. El término “septicemia” quedó desaconsejado por la imprecisión de este.

En 2001 se celebró una nueva conferencia de consenso internacional “sepsis-2” en la que se revisaron las definiciones anteriores. En ella se centraron en diseñar métodos más fiables y precisos y en la aplicación clínica de los criterios diagnósticos de sepsis. Se añadieron variables al concepto de SIRS(21).

También se propuso un nuevo concepto de shock séptico definiéndose como hipotensión persistente con presión arterial sistólica <90 mmHg o presión arterial media <70 mmHg a pesar de una adecuada reexaminación con fluidos.

Definidos estos nuevos criterios clínicos aumentó la sensibilidad para el diagnóstico de sepsis, pero surgió un nuevo problema debido a su limitada especificidad.

Como novedad, también se estableció el sistema de clasificación PIRO, que se trata de un sistema similar al TNM utilizado para la clasificación del estadio y progresión de tumores constituido por cuatro componentes(22):

P	factores predisponentes (comorbilidades y factores genéticos)
I	infección (foco, microorganismo y extensión)

R	de respuesta del huésped (marcadores y mediadores biológicos).
O	de disfunción de órganos.

Tabla3: sistema de clasificación PIRO

Este sistema tuvo una mala aceptación por las profesionales y hoy el día no tiene utilidad en la práctica clínica.

En 2004 en la conferencia de Barcelona con la finalidad de disminuir la mortalidad por SG y SS, la sociedad europea de medicina y cuidados intensivos, junto la sociedad de cuidados críticos y el foro de sepsis internacional hicieron unas guías internacionales englobadas en la “**campaña para sobrevivir de la sepsis**” (SSC) que se publicaron en critical care medicina y en *intensive care medicine*(23). En ellas resumieron las pautas de actuación en SC y SS. Con todo ellos se redujo la tasa de mortalidad por sepsis; sin embargo, un poco más adelante se demostró que algunos pacientes de SG/SS no cumplían criterios de SIRS necesarias para la definición de sepsis. Se pensó que los criterios de *sepsis-2* sobreestimaban el número de casos de esta enfermedad, debido a la inespecificidad del concepto de SIRS.

Todo ello llevó a la necesidad de revisar de nuevo las definiciones de sepsis por las mismas sociedades anteriores, apareciendo en 2016 las nuevas definiciones denominadas “**sepsis-3**”, publicadas en JAMA y aprobadas por 31 sociedades profesionales(24). La novedad de este último trabajo radica en el análisis de las diferencias entre sepsis e infección no complicada y se redefinieron los conceptos de sepsis y shock séptico.

En el momento actual la sepsis se define como fallo orgánico que pone en peligro la vida del paciente a consecuencia de una infección. El fallo de órgano se cuantifica con un incremento en la escala (SOFA) de al menos 2 puntos desde el estado basal como

consecuencia de la respuesta desregulada del huésped a la infección. Así mismo el shock séptico sería el grado más grave de sepsis que se asocia a un elevado riesgo de mortalidad. Los pacientes con shock séptico serían aquellos que necesitan el uso de medicación vasopresora para mantener una presión arterial media (PAM) por encima de 65 mm Hg y que presentan unos niveles de lactato sérico iguales o superiores a 2 mmol/L.

Tras estas definiciones el concepto de SIRS ha ido perdiendo importancia por ser menos específico, aunque hay autores que lo siguen manteniendo. El concepto que si ha desaparecido y está actualmente en desuso es el de sepsis grave al entenderse que toda la sepsis es grave al presentar una mortalidad por encima del 10%⁽²⁾

Ante la creciente necesidad de un diagnóstico rápido, a partir de procedimientos estadísticos se elaboró otro sencillo modelo denominado “*sofa rápido*” o con sus siglas en inglés qSOFA. Este modelo está formado tan solo por tres variables: alteración del estado mental cuantificado mediante escala de Glasgow menor o igual a 14 puntos, tensión arterial sistólica menor o igual a 100 mmHg y frecuencia respiratoria mayor o igual a 22 respiraciones por minuto. La presencia de al menos dos de las tres variables que componen esta escala implicaría un mayor riesgo de mortalidad. Esta escala proporcionaba una manera rápida útil y sencilla para identificar a los pacientes con mayor riesgo. A partir entonces ha extendido su uso al ámbito de las urgencias y emergencias sanitarias, llegando incluso a usarse de manera sistemática en el triage de algunos servicios de urgencias.

Recientemente, en 2021, se han publicado unas nuevas recomendaciones por la SSC en las que no hay cambios respecto a la definición del 2016 si hay nuevas recomendaciones en cuanto al despistaje y screening de la sepsis. En este documento los autores se han posicionado en contra del uso de la escala qSOFA y a favor de otras escalas de alerta

temprana como es el National early warning score (NEWS) o el modified early warning score.

c. Escalas de alerta temprana.

Las Escalas de Alerta Temprana (EWS), son herramientas que se aplican a pie de cama para sistematizar el seguimiento y permitir la intervención temprana del paciente, permitiendo la determinación de puntuaciones de riesgo de deterioro clínico (25). Las EWS se construyen a partir de constantes vitales como: frecuencia respiratoria, frecuencia cardíaca, presión arterial sistólica, saturación periférica de oxígeno, temperatura, nivel de conciencia y algunos datos como la edad o datos de laboratorio. Cada parámetro recibe una puntuación específica que, sumada a las demás, determina la gravedad de la afección. Las puntuaciones más altas reflejan mayor inestabilidad clínica (26).

Actualmente, los servicios de salud pública presentan un contexto diario de saturación, escasez de recursos materiales y humanos y una demanda de atención intensa e impredecible (27). En esta situación, la aplicación de las EWS cobra importancia para la organización del proceso de atención al paciente en entornos críticos, además de contribuir a obtener un mejor pronóstico con menor estancia hospitalaria y consumo de recursos.

i. Qsofa (quick SOFA score)

Se trata una EWS publicada en febrero de 2016 por Seymour et al.(2, 28)para evaluar la posibilidad de un riesgo alto en pacientes con sospecha de sepsis con escasos parámetros, dejando ya a un lado los criterios del SIRS y SOFA, cuyos parámetros son imposibles de calcular a pie de cama.

Esta escala evalúa tres parámetros.

Tabla4: componentes de la escala qSOFA

Estado mental alterado o empeorado
Frecuencia respiratoria mayor o igual de 22 rpm
T.A. sistólica mayor o igual de 100 mmHg

Según los estudios realizados por Seymour et al. el 24 % de los pacientes infectados con 2 o 3 puntos qSOFA representaron el 70 % de las muertes. Fuera de la UCI, se observó un aumento de 3 a 14 veces en la tasa de mortalidad hospitalaria en un rango de riesgo basal, comparando a aquellos con ≥ 2 frente a < 2 puntos qSOFA (donde el riesgo basal se determina por la demografía y la comorbilidad). El modelo qSOFA simple tuvo un rendimiento similar al de modelos más complejos como SOFA o LODS fuera de la UCI(28).

Sin embargo, una puntuación baja no elimina la posibilidad de sepsis, por lo que se recomienda seguir evaluando al paciente, si sigue siendo sospechoso. Una puntuación alta induce a adoptar medidas más concretas de tratamiento, con medición de lactato, evaluación con SOFA, tratamiento antibiótico y fluidoterapia(2, 3, 28, 29).

Esta escala tiene una especificidad alta pero una sensibilidad baja. Las últimas recomendaciones sobre el uso de la escala **qSOFA** (Quick Sequential Organ Failure Assessment) en la identificación y manejo de la sepsis han evolucionado, especialmente tras la publicación de las guías de la **Surviving Sepsis Campaign 2021**. En ellas se habla de no usar qSOFA como única herramienta de cribado para sepsis o shock séptico debido a su baja sensibilidad. Se sugiere emplear herramientas como SIRS, NEWS o MEWS en combinación con qSOFA para mejorar la detección temprana.

El uso de qSOFA como herramienta de estratificación de riesgo(3, 28) qSOFA puede ser útil para identificar pacientes con infección sospechosa que tienen mayor riesgo de deterioro clínico. Un puntaje ≥ 2 indica un mayor riesgo de mortalidad y puede guiar decisiones sobre la necesidad de cuidados intensivos.

En pacientes inmunocomprometidos, qSOFA puede subestimar el riesgo de resultados adversos. En estos casos, se recomienda utilizar herramientas como NEWS, que han mostrado mayor precisión en este grupo de pacientes.(2, 3, 28, 30)

ii. NEWS2 (National Early Wargning Score)

Es una actualización de la escala NEWS, que creada en 2012 en Reino Unido para identificar por medio de un puntaje objetivo los llamados "puntos de alerta temprana" (EWS), es decir aquellas manifestaciones basadas en parámetros clínicos en el paciente que pueden ser útiles para ayudar a determinar su estado de gravedad y la necesidad de ser sometido a intervenciones clínicas inmediatas. Esta escala, se compone de 6 parámetros.(25, 31)

Tabla 5: Escala de advertencia temprana NEWS 2 (*National Early Warning Score 2*).

Parámetro fisiológico	Escala						
	3	2	1	0	1	2	3
Frecuencia respiratoria	≤ 8		9-11	12-20		21-24	≥ 25
Saturación de oxígeno (SpO ₂)	≤ 91	92-93	94-95	≤ 96			

Parámetro fisiológico	Escala						
	3	2	1	0	1	2	3
SpO ₂ en caso de EPOC	≤ 83	84- 85	86- 87	88-92 ≤ 93 sen O ₂	93-94 O ₂ hijos	95- 96 O ₂ niños	≥ 97 O ₂ células
¿Oxígeno suplementario?		Sí		Aire ambiente			≥ 220
Tensión arterial sistólica	≤ 90	91- 100	101- 110	111-219			
Frecuencia cardiaca	≤ 40		41- 50	51-90	91- 110	111- 130	≥ 131
Nivel de conciencia				Alerta			C, V, D, yo
Temperatura	≤ 35,0		35,1- 36,0	36,1-38,0	38,1- 39,0	≥ 39,1	

Reproducido con autorización de: Royal College of Physicians. National Early Warning

Score (NEWS 2): Estandarización de la evaluación de la gravedad de las enfermedades agudas en el NHS. Informe actualizado de un grupo de trabajo. Londres: RCP; 2017.

En la actualidad, esta escala se ha constituido como una herramienta útil para realizar el triage inicial. Además, aunque esta escala no es específica de sepsis, uno de sus usos principales es ayudar a identificar mejor a los pacientes con mayor probabilidad de sepsis, con mayor sensibilidad que el Quick Sofa(32).

Un puntaje de NEWS2 de 5 o más es el punto de umbral para determinar una respuesta urgente.

Tabla 6: Respuestas ante la escala NEWS 2.

Calificación NEWS 2	Riesgo clínico	
0	Bajo	
1-4	Bajo	
3 en cualquier parámetro	Bajo/medio	
5-6	Medio	
7 o más	Alto	

Reproducido con autorización de: Royal College of Physicians. National Early Warning Score (NEWS 2): Estandarización de la evaluación de la gravedad de las enfermedades agudas en el NHS. Informe actualizado de un grupo de trabajo. Londres: RCP; 2017

iii. Escala mSOFA

La **escala SOFA** (por sus siglas en inglés: *Sequential Organ Failure Assessment*) fue desarrollada en 1994 por un grupo de trabajo de expertos en medicina intensiva, bajo el

auspicio de la **Sociedad Europea de Medicina Intensiva (ESICM - European Society of Intensive Care Medicine)** para valorar el daño orgánico, su uso se ha ido extendiendo en el ámbito hospitalario(30).

En ese sentido existen diversas escalas modificadas del SOFA (*mSOFA*) que se han desarrollado para mejorar la detección y pronóstico de la sepsis, especialmente en entornos con recursos limitados o en situaciones de triaje rápido. A continuación, se presenta una tabla comparativa de algunas de estas escalas, basada en estudios recientes:

Entre todas ellas cabe destacar **mSOFA**, creada en el año 2010 por Grissom et all.(33), con la finalidad de adaptar la puntuación SOFA a las necesidades de atención prehospitalaria. En ella se elimina el recuento de plaquetas y reemplaza la presión parcial de oxígeno arterial (PaO₂) con la saturación de oxígeno arterial medida con oxímetro de pulso (SpO₂). El único valor de laboratorio requerido es la creatinina, que se puede medir utilizando dispositivo de prueba en el punto de atención del paciente. MSOFA permite evaluar la disfunción multiorgánica de forma sencilla y ágil, tanto en la cabecera del paciente como en ruta. Los pacientes con enfermedad aguda y un mSOFA superior a 6 puntos trasladados con alta prioridad por los SEM representan un grupo de alta mortalidad precoz(33).

En cuanto a su papel en la detección de sepsis ha obtenido excelentes resultados, ya que es capaz de predecir la mortalidad tan bien como SOFA pero con más facilidad de implementación en entornos con recursos limitados(34) .

Tabla7: comparativa de algunas de estas escalas, basada en estudios recientes:

Escala	Descripción	Ámbito de uso	Sensibilidad	Especificidad
mSOFA	Versión simplificada del SOFA, eliminando variables complejas como la PaO ₂ /FiO ₂ y la escala GCS.	UCI, emergencias	Alta	Moderada
qSOFA	Tres variables: presión sistólica ≤ 100 mmHg, FR ≥ 22 /min, alteración del estado mental.	Extrahospitalario	Moderada	Alta
qSOFA-65	qSOFA + edad ≥ 65 años como criterio adicional.	Extrahospitalario	Moderada	Alta
mNEWS	Adaptación reducida del National Early Warning Score para evaluación rápida.	Emergencias	Muy alta	Moderada
mSIRS	Versión simplificada del SIRS sin leucocitos ni temperatura.	Extrahospitalario	Baja	Alta

mSOFA ha demostrado una alta sensibilidad y especificidad en la detección de sepsis,

qSOFA es útil en entornos extrahospitalarios, aunque su sensibilidad es moderada.

mNEWS presenta una alta sensibilidad para predecir mortalidad y sepsis Las escalas

mSIRS y **mSOS** tienen un rendimiento inferior en comparación con otras escalas modificadas del SOFA

d. Biomarcadores

Un biomarcador se define como una molécula medible en una muestra biológica de forma objetiva, sistemática y precisa, cuyos niveles se constituyen en indicadores de que un proceso es normal o patológico y sirven para monitorizar la respuesta de un tratamiento(35, 36).

Las características que definen un buen marcador son: especificidad, elevada sensibilidad, fácilmente cuantificable, económico, rápido, que se correlacione con la clínica y evolución del paciente y que pueda predecir la mortalidad. Actualmente no hay un marcador ideal de infección(37).

Los biomarcadores más representativos en la sepsis son: la procalcitonina, la proteína C reactiva y el lactato. Sin embargo, hoy en día continúa la búsqueda de nuevos biomarcadores que pueden relacionarse con la sepsis, como por ejemplo el NT-proBNP, cuya relación con la patología infecciosa se ha estudiado por primera vez en uno de nuestros estudios.(38)

La mayoría de los estudios clínicos con biomarcadores se han realizado en pacientes hospitalizados, mientras que los pacientes de entornos prehospitalarios han sido históricamente excluidos. Hoy en día con la utilización de los POCT (point of care testing) esto ha cambiado.

“POINT-OF-CARE TESTING”

Las pruebas en el punto de atención (POCT) son el análisis de muestras de pacientes fuera del laboratorio clínico, cerca o en el sitio de atención, que proporcionan un resultado rápido cerca del paciente y sobre el cual se puede actuar de inmediato(39). Estos dispositivos tienen su origen hace unos cuarenta años, en la autodeterminación de niveles

de glucosa en sangre por parte de pacientes diabéticos. Desde entonces han evolucionado notablemente hasta la actualidad. Hoy en día son especialmente útiles en entornos rurales remotos, donde los laboratorios pueden estar a una distancia considerable. A través de estos dispositivos podemos tener la disponibilidad oportuna de biomarcadores como: troponinas cardíacas, valores de NT-proBNP, INR u otros valores analíticos que pueden ayudar en la toma de decisiones a la hora de trasladar a los pacientes a un centro hospitalario de referencia(40).

La implementación de las pruebas complementarias en el punto de atención marca un avance en la calidad de la asistencia, son ya el futuro de la práctica clínica y permiten optimizar los resultados que se obtienen con las escalas de alerta temprana. Las POCT hacen que dispongamos de que unos resultados más rápidos, que conducirán, a priori, a una mejor atención hospitalaria y, por tanto, a un tratamiento más rápido y específico iniciado por las unidades de asistencia extrahospitalaria. Esta rapidez para alcanzar los resultados de las pruebas iniciales puede mejorar la atención en patologías tiempo dependientes, como es el caso de la sepsis(40).

Sin embargo, pese a la evidencia de la eficiencia de POCT, no todos los servicios extrahospitalarios cuentan con este tipo de dispositivos. Aunque cada vez son más las unidades de atención extrahospitalaria que cuentan con esta herramienta. El futuro no lejano, pasa por dotar a todas las unidades de este tipo de dispositivos.

i. Proteína C Reactiva (PCR)

Se trata de una proteína de la familia de las pentraxinas, que son proteínas involucradas en la fase aguda de la inflamación, que se observó por primera vez como precipitado en el suero de pacientes con neumonía. Este precipitado se producía por contacto con el polisacárido C de la pared celular de streptococo pneumoniae(41).

La síntesis de la PCR se realiza principalmente en el hígado y se produce como respuesta a la inflamación o a la infección, ya que es un potente activador de la vía clásica y alternativa del complemento. Se trata por tanto de un biomarcador de inflamación e infección, inespecífico de sepsis, pero económico y con alta disponibilidad(42).

En el contexto e infección la PCR comienza a elevarse a las 12 horas y alcanza su pico máximo a las 48 horas, por lo que no es muy útil para el diagnóstico precoz de infección. Sin embargo, los cambios en las concentraciones a lo largo del tiempo son más útiles que valores aislados y se ha postulado que la monitorización de la PCR podría emplearse para guiar el tratamiento antibiótico inicial en pacientes sépticos(37).

Algunos estudios como el de Schmit y cols(43). han observado que un incremento de los niveles de PCR por encima de 22mg/L en las primeras 48 horas se asociaba con un tratamiento antibiótico inefectivo con una sensibilidad del 77% y especificidad del 67%. Sin embargo, la utilidad de este biomarcador para guiar el tratamiento antibiótico no ha sido evaluada prospectivamente(43).

Clásicamente este biomarcador ha sido comparado con la procalcitonina PCT del que hablaremos más adelante y en numerosos estudios se ha observado que la sensibilidad y especificidad de PCR para diagnosticar una infección bacteriana son menores que los de la PCT. Estudio de Uzzan y cols(44).

ii. Procalcitonina (PCT)

La procalcitonina PCT es un precursor polipeptídico de la calcitonina CT, hormona implicada en la homeostasis del calcio. Valores inferiores a 0.05ng/mL se consideran valores normales en individuos sanos(45).

Su concentración se eleva ante una infección de origen bacteriano. Sus niveles aumentan rápidamente a las 3-6 horas y alcanza su pico máximo a las 12-24 horas, con una vida

media de 24 horas. Es importante remarcar que, en ausencia de estímulos posteriores, las concentraciones de PCT volverán a la normalidad hacia el tercer día, pero permanecerán elevadas mientras no se resuelva el proceso infeccioso(46, 47).

Aunque se considera un buen biomarcador para infección y se usa a diario por los profesionales sanitarios de urgencias y UCI, no podemos decir que sea un biomarcador ideal, puesto que también aumenta sus concentraciones en situaciones no infecciosas como en las primeras 48-72 horas de los neonatos, tras una cirugía, en grandes quemados, traumatismos, pancreatitis, shock cardiogénico, anafilaxia o enfermedades autoinmunes(48).

Tradicionalmente ha sido comparada con la PCR, siendo su rendimiento superior en cuanto a biomarcador de sepsis como han demostrado algunos estudios como el de simon y cols(49). Este estudio también concluye que la PCT es buen biomarcador para diferenciar entre infección vírica y bacteriana, conclusión similar a los estudios de Riedel (50)y Limper y cols(51).

En la práctica clínica actual la PCT se considera un biomarcador útil para diagnosticar la infección, valorar la severidad, tomar decisiones respecto a la instauración del tratamiento antibiótico y monitorizar la respuesta al mismo, siendo una herramienta valiosa en la desescalada de la terapia antibiótica(52).

iii.Lactato

El lactato es el biomarcador más usado como indicador de disfunción orgánica. Las causas clínicas del exceso de lactato se deben principalmente a la hipoxia tisular o a una excesiva actividad muscular.(53, 54)

El lactato es un buen indicador de hipoperfusión en pacientes con infección(55). La obtención de este marcador es rápida, económica y está incluida en las recomendaciones

para valorar a los pacientes con sepsis y shock séptico(23). Incluso, en la nueva definición de la sepsis³, también se considera indispensable para definir el Shock Séptico(56). Aunque hay que remarcar que el lactato no es un biomarcador que nos ayude a diferenciar la sepsis de un SIRS no infeccioso, ni tampoco diferencia entre pacientes sépticos y no sépticos(57).

El incremento de las concentraciones de lactato está directamente relacionado con la gravedad del estado de shock y con las tasas de mortalidad. A medida que aumentan los niveles de lactato, aumenta el riesgo de aparición de manifestaciones clínicas como taquicardia, taquipnea y alteración del estado mental(58, 59).

Según la revisión de Kruse y cols. Publicada en 2011(60), se observó que todos los pacientes con niveles de lactato superiores a 2.5mmol/l deberían vigilarse y monitorizarse clínicamente, pues dicho valor era predictor independiente de gravedad, mala evolución clínica y mortalidad. También se concluye que la correlación entre los niveles de lactato arterial, venoso periférico y capilar era aceptable. Es recomendable medir inicialmente las concentraciones de lactato venoso y realizar una medición de lactato en una muestra arterial si el resultado es mayor de 2.5 mmol/l.

Las variaciones de las concentraciones de lactato sobre las primeras horas de tratamiento pueden representar una herramienta valiosa para la monitorización de los pacientes. Algunos estudios han propuesto incluir los cambios en la concentración de lactato como objetivo en los protocolos terapéuticos o incluirlos como uno de los bundles o paquetes de reanimación de la sepsis(57).

En el estudio de Nguyen y cols(57). Realizado en 111 pacientes con sepsis grave y shock séptico se analizó la mortalidad a los 60 días midiendo los niveles de lactato a las 6 horas del ingreso. Se observó que aquellos pacientes con un aclaramiento del lactato >10% a

las 6 horas presentaron mayor supervivencia que los pacientes con un aclaramiento <10% ($p=0.005$) con una sensibilidad del 44.7% y especificidad del 84.4%.

Es importante hacer mención especial al concepto de “*aclaramiento del lactato*” para describir la disminución de los niveles de lactato y usarlo como parámetro para ver la evolución clínica de pacientes con sepsis. Sin embargo, hay que tener cuidado a la hora de interpretarlo, puesto que los cambios en la concentración de lactato a lo largo del tiempo pueden reflejar cambios tanto en la producción como en la eliminación. Por lo que debemos interpretarlo siempre teniendo en cuenta el contexto clínico del paciente.

iv. Proadrenomedulina (proADM)

Es una proteína que actúa como potente vasodilatador a partir de feocromocitoma humano. Se sintetiza, sobre todo, a nivel de la médula adrenal; de ahí su nombre. Su concentración se eleva sobre todo en enfermedades como hipertensión arterial, insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca y sepsis(61, 62).

El estudio de este biomarcador se ha centrado, sobre todo, en su potente efecto vasodilatador sobre el músculo liso. Los niveles elevados de ADM en el plasma de los pacientes con sepsis están relacionados directamente con la hipotensión característica del shock séptico(63).

En el entorno de la enfermedad infecciosa, la utilidad principal de este biomarcador es su uso como herramienta para establecer el pronóstico en pacientes con sepsis grave y shock séptico. Los trabajos existentes parecen confirmar la capacidad de este biomarcador para establecer la gravedad de esta enfermedad y como marcador predictor de mortalidad, tanto a corto como a largo plazo(64).

La proadrenomedulina parece, por tanto, un potente biomarcador pronóstico en la sepsis para estratificar el riesgo. Sin embargo, actualmente, la determinación de este marcador

no está disponible en la cartera de servicios de los hospitales y únicamente se determina para estudios de investigación, por lo que todavía se necesitan más estudios sobre ella.

v. Pro-BNP

El NT-proBNP es un precursor de la hormona BNP, un tipo de péptido natriurético que se secreta por los cardiomocitos por estiramiento y estrés del músculo cardíaco(65). Esta circunstancia se da cuando se produce sobrecarga de presión o volumen en el ventrículo, por ejemplo, en el IAM y la IC. La función de esta hormona incluye, entre otras, incremento de la diuresis y natriuresis, vasodilatación y antagonismo del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Además, tiene efectos metabólicos como incremento de la lipólisis, pérdida de peso y aumento de la sensibilidad a la insulina. De esta manera cuando se produce liberación de NT-proBNP se produce relajación del miocardio, inhibición de la retención hídrica y de la vasoconstricción y del efecto antidiurético del sistema renina-angiotensina-aldosterona(66, 67).

La vida media del NT-proBNP es de 120 minutos. La principal indicación de su detección en plasma es el diagnóstico de IC tanto aguda como crónica, siendo la prueba diagnóstica inicial recomendada por la Sociedad Europea de Cardiología en pacientes con síntomas compatibles. Además, también es útil para la estratificación del riesgo y monitorización de estos pacientes. Niveles superiores a 125 pg/ml son altamente indicativos de IC, aunque varía con la edad y no establecen un diagnóstico definitivo por sí mismos(68). Los niveles de Nt-proBNP aumentan por otras patologías como la FA, el síndrome de Takotsubo, la cardiotoxicidad e incluso en el diagnóstico diferencial del sincope cardiógenico(69-71).

La evidencia de su uso en el diagnóstico y estratificación de la sepsis es muy limitada y escasa en el escenario prehospitalario. Este biomarcador en todo caso se puede considerar como uno de los que aun siendo poco estudiado es de los más prometedores. Además, como ya se ha indicado el desarrollo de los POCT portátiles puede hacer que su uso se extienda en el nivel prehospitalario(38).

e. Manejo inicial. Tratamiento y seguimiento a largo plazo

La detección temprana de la **sepsis** en los servicios de **emergencias hospitalarias** es crucial debido a la rápida progresión del síndrome y su alta mortalidad si no se trata oportunamente. La sepsis representa una de las principales causas de muerte prevenible a nivel mundial y su manejo temprano mejora significativamente los resultados clínicos.

La sepsis puede evolucionar rápidamente a **shock séptico** y **fallo multiorgánico**, aumentando la mortalidad hasta un 40-60% en estos casos. La identificación temprana permite intervenir antes de que el paciente entre en una fase crítica. Cada hora de retraso en la administración de antibióticos se asocia con una disminución en la supervivencia del 7,6%(72)

Existe un periodo crítico habitualmente dentro de las primeras horas desde la aparición de los síntomas en el que la administración de antibióticos, la fluidoterapia y el control del foco infeccioso pueden ser decisivos. El reconocimiento precoz seguido de una intervención rápida se asocia a una mejora sustancial en la supervivencia de los pacientes con sepsis.(2)

El diagnóstico tardío se relaciona con mayor necesidad de cuidados intensivos, mayor duración de estancia hospitalaria y mayores costes. La detección temprana reduce la duración de la estancia hospitalaria y la necesidad de intervenciones invasivas.(73)

Los protocolos como el “**Código Sepsis**” han demostrado reducir la mortalidad cuando se aplican sistemáticamente en servicios de urgencias. La implementación de protocolos estructurados en urgencias mejora significativamente la identificación de pacientes y reduce la mortalidad.(21)

El tratamiento de la sepsis se centra, por un lado, en la administración de líquido intravenoso y por otro en la administración de antibiótico.

La reposición de líquido se basa en la administración de cristaloide intravenoso a razón de 30 ml/kg en las tres primeras horas a aquellos pacientes que presenten hipoperfusión o shock séptico. Como novedad en las últimas recomendaciones se habla de utilizar medidas dinámicas para guiar la reanimación con líquidos. Estas medidas dinámicas incluyen la respuesta a una elevación pasiva de la pierna o un bolo de líquido, utilizando el volumen sistólico (SV), la variación del volumen sistólico (SVV), la variación de la presión del pulso (PPV) o la ecocardiografía. El objetivo inicial es conseguir una presión arterial media (PAM) DE 65 mmHg y no más altos. En cuanto al tipo de fluido que se debe administrar, puede decirse se recomienda el uso de cristaloides en comparación con los coloides, debido a la ausencia de beneficio claro de estos últimos, además los cristaloides son económicos y están ampliamente disponibles. Sin embargo, el fluido óptimo sigue siendo un tema debate(3).

En cuanto a la administración de antibióticos, para aquellos pacientes con sospecha de sepsis, pero infección no confirmada se recomienda poner antimicrobianos de manera empírica, reevaluar continuamente y buscar diagnósticos alternativos para suspender los antimicrobianos si se demuestra una causa alternativa de la enfermedad.

Para aquellos casos de alto riesgo de infección por estafilococo resistente a meticilina (MRSA), se recomienda el uso de antibióticos empíricos con cobertura de MRSA (3).

La duración óptima de la terapia antibiótica no está clara, se sugiere el uso de la procalcitonina como biomarcador para ver evolución y valorar tanto desescalada como suspensión de los antibióticos, siempre acompañado de una evaluación clínica. En general se recomiendan duraciones más cortas de la terapia antimicrobiana, aunque los pacientes críticamente enfermos a menudo reciben antibióticos durante más días de los necesarios.

En los casos de shock séptico en los que es necesario el uso de vasopresores para mantener valores de PAM por encima de 65, se recomienda usar norepinefrina como vasopresor de primera línea sobre otros vasopresores. En entornos en los que no se disponga de esta puede usarse epinefrina o dopamina, teniendo especial precaución en pacientes con riesgo de arritmias(7).

Si el paciente presenta SDRA inducido por sepsis se recomienda ventilación mecánica invasiva con ventilación de volumen corriente bajo, por encima de la ventilación mecánica no invasiva; ya que, pese a que la ventilación mecánica no invasiva puede lograr beneficios fisiológicos similares, también puede retrasar la intubación necesaria y aumentar al riesgo de aspiración(3).

La **mortalidad por sepsis**, tanto a corto como a largo plazo, es un problema clínico grave y multifactorial. Aunque la atención médica intensiva ha mejorado la supervivencia inicial, muchos pacientes siguen enfrentando un alto riesgo de muerte en los meses y años posteriores al episodio séptico.

La mortalidad hospitalaria por sepsis grave o **shock séptico** puede oscilar entre el **25%** y **el 40%**, dependiendo de la severidad, comorbilidades y del acceso temprano al tratamiento(74). El retraso en el diagnóstico y el tratamiento se asocia con una mayor mortalidad a las 24–48 horas.(75)

Muchos pacientes que sobreviven al episodio inicial mueren en los **primeros 6 a 12 meses** por secuelas relacionadas con el daño orgánico persistente, disfunción inmune o comorbilidades agravadas. El 40% de los pacientes que sobrevivieron a una hospitalización por sepsis murieron en el primer año, frente al 20% en pacientes hospitalizados por otras causas(76). La sepsis se asocia con un riesgo de mortalidad a largo plazo significativamente mayor que otras condiciones médicas agudas(10).

Tabla 8. Factores que influyen en la mortalidad prolongada

Edad avanzada
Enfermedades crónicas preexistentes (EPOC, ERC, Diabetes)
Disfunción orgánica residual (renal , cardiaca , neurológica)
Inmunosupresión persistente post-sepsis
Fragilidad y Deterioro funcional

Gracias a las medidas implementadas por la SSC y los grupos de trabajo de la sepsis, actualmente hay multitud pacientes que sobreviven a un episodio de sepsis. Sin embargo, estos pacientes experimentan secuelas a corto y largo plazo como son discapacidades físicas y cognitivas que pueden perdurar meses o años.

El reingreso hospitalario dentro de los 90 días posteriores al alta se produce aproximadamente en un 40% de los supervivientes de sepsis. Además, estos tienen un mayor riesgo de infección recurrente, insuficiencia respiratoria aguda IRA y eventos cardiovasculares en comparación con los pacientes hospitalizados por otros diagnósticos(77).

En un análisis de adultos mayores con sepsis grave, un estudio encontró que la combinación de atención médica domiciliaria temprana y una visita a un médico se asoció

con una reducción del riesgo de readmisión. Todavía no hay estudios suficientes como para poder hacer un metaanálisis y la evidencia limitada es de muy baja calidad, pero a pesar de las limitaciones se recomienda el seguimiento por un médico después del alta hospitalaria para tratar las nuevas deficiencias asociadas con la sepsis. Los recursos coordinados y oportunos y el seguimiento por parte del médico pueden mejorar la calidad de vida de los pacientes que han sufrido sepsis. Sin embargo, se necesitan más investigaciones sobre el impacto del seguimiento posterior al alta(77).

Por otro lado, la sepsis también asocia un deterioro cognitivo en el que pueden darse deficiencias a largo plazo en la memoria, atención, fluidez verbal, toma de decisiones o el funcionamiento ejecutivo. Un ensayo piloto aleatorizado en sobrevivientes de UCI quirúrgicas y médicas generales que comparó la atención habitual con una intervención de rehabilitación combinada cognitiva, física y funcional en el hogar después del alta, mostró una mejora en el funcionamiento ejecutivo a los 3 meses. Sin embargo, se necesitan más estudios más amplios en pacientes con sepsis para determinar el impacto de la terapia cognitiva temprana, así como los costos y el tipo de intervención(77).

2. HIPÓTESIS

El uso de modelos de riesgo a partir de biomarcadores y escalas de alerta temprana en el ámbito prehospitalario son de gran utilidad para el diagnóstico temprano de pacientes con sospecha de infección. Así mismo pueden ser buenos predictores de mortalidad a medio y largo plazo.

3. OBJETIVOS

1. Determinar el rendimiento del NT-proBNP en el punto de atención prehospitalaria para predecir sepsis, shock séptico y mortalidad hospitalaria
2. Valorar el uso pronóstico del Nt-proBNP en función de la estratificación de las escalas qSOFA y NEWS.
3. Analizar el rendimiento de la escala hospitalaria mSOFA para el diagnóstico de sepsis y shock séptico en comparación con las escalas qSOFA y NEWS2.
4. Analizar el rendimiento de la escala prehospital mSOFA para la valoración pronóstica en comparación con las escalas qSOFA y NEWS2.
5. Comparar las escalas qSOFA y NEWS-2 en la valoración del paciente infectado.
6. Conocer la mortalidad acumulada en el primer año de los pacientes infectados derivados desde las UME a los SUH.
7. Diseñar un modelo de riesgo con variables fisiológicas, clínicas y analíticas, determinadas a nivel prehospitalario para predecir el riesgo de mortalidad a largo plazo (1 año) desde el evento índice en pacientes con sospecha de infección a nivel prehospitalario y diagnóstico de infección confirmada a nivel hospitalario.
8. Comparar el modelo generado con otras escalas de predicción.
9. Analizar los factores implicados en el modelo que se ha obtenido para la valoración pronostica de los pacientes infectados

4. MATERIAL, MÉTODOS Y RESULTADOS

ARTICULO 1

Combination of prehospital NT-proBNP with qSOFA and NEWS to predict sepsis and sepsis-related mortality.

Francisco Martín-Rodríguez PhD^{1,2,*}, Laura Melero-Guijarro MD³, Guillermo J. Ortega PhD⁴, Ancor Sanz-García PhD^{4,*}, Teresa de la Torre de Dios MD⁵, Jesús Álvarez Manzanares MD⁶, José L. Martín-Conty PhD⁷, Miguel A. Castro Villamor MD PhD², Juan F. Delgado Benito MD PhD¹, Raúl López-Izquierdo MD PhD⁶. **Dis Markers. 2022 Feb 23;2022:5351137. doi: 10.1155/2022/5351137-**

¹Unidad Móvil de Emergencias, Gerencia de Emergencias Sanitarias, Gerencia Regional de Salud de Castilla y León (SACYL), Spain.

²Centro de Simulación Clínica Avanzada, Departamento de Medicina, Dermatología y Toxicología, Universidad de Valladolid, Spain.

³Servicio de Urgencias, Complejo Asistencial Universitario de Palencia, Gerencia Regional de Salud de Castilla y León (SACYL), Spain.

⁴Unidad de Análisis de Datos (UAD) del Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital de la Princesa (IIS-IP), Madrid, Spain.

⁵Gerencia de Atención Primaria de Salamanca, Gerencia Regional de Salud de Castilla y León (SACYL), Spain.

⁶Servicio de Urgencias, Hospital Universitario Rio Hortega de Valladolid, Gerencia Regional de Salud de Castilla y León (SACYL), Spain.

⁷Faculty of Health Sciences, Universidad de Castilla la Mancha, Talavera de la Reina, Spain.

Keywords

NT-proBNP; Sepsis; Risk Scores, NEWS, qSOFA.

Abstract

Background: The aim of this study was to assess the role of prehospital point-of-care *N*-terminal pro-brain natriuretic peptide to predict sepsis, septic shock, or in-hospital sepsis-related mortality.

Methods: Prospective, emergency medical services-delivered, prognostic, cohort study of adults evacuated by ambulance and admitted to emergency department between January-2020 and May-2021. The discriminative power of the predictive variable was assessed through a prediction model trained using the derivation cohort and evaluated by the area under the curve of the receiver operating characteristic on the validation cohort.

Results: A total of 1,360 patients were enrolled with medical disease in the study. The occurrence of sepsis, septic shock, and in-hospital sepsis-related mortality were 6.4 % (67 cases), 4.2 % (44 cases), and 6.1 % (64 cases). Prehospital National Early Warning Score 2 had superior predictive validity than quick Sequential Organ Failure Assessment and *N*-terminal pro-brain natriuretic peptide for detecting sepsis and septic shock, but *N*-terminal pro-brain natriuretic peptide outperformed both scores in in-hospital sepsis-related mortality estimation. Application of *N*-terminal pro-brain natriuretic peptide to subgroups of the other two scores improved the identification of sepsis, septic shock, and sepsis-related mortality in the group of patients with low-risk scoring.

Conclusions: The incorporation of *N*-terminal pro-brain natriuretic peptide in prehospital care combined with already existing scores could improve the identification of sepsis, septic shock, and sepsis-related mortality.

ARTICULO 2

Prehospital qSOFA, mSOFA, and NEWS2 performance for sepsis prediction: A prospective, multi-center, cohort study.

Laura Melero-Guijarro, MD^a; Ancor Sanz-García, PhD^{b,c}; Francisco Martín-Rodríguez, PhD^{c,d,e*}; Vivian Lipari, PhD^{g,h}; Cristina Mazas Perez Oleaga, PhD^{g,i,j}; Stefanía Carvajal Altamiranda, PhD^{g,j,k}; Nohora Milena Martínez López, PhD^{g,h,k}; Irma Domínguez Azpíroz, PhD^{g,h,l}; Miguel A. Castro Villamor MD PhD^{a,b,c}; Irene Sánchez Soberón, MD^e; Raúl López-Izquierdo, PhD^{c,d,f*} **Front Med (Lausanne).** 2023 Apr 18;10:1149736. doi: **10.3389/fmed.2023.1149736.**

^a Emergency Department. Complejo Asistencial Universitario de Palencia, Palencia, Spain.

^b Faculty of Health Sciences, Universidad de Castilla la Mancha, Talavera de la Reina, Spain.

^c Prehospital early warning scoring-system investigation group, Valladolid, Spain.

^d Faculty of Medicine. Universidad de Valladolid, Valladolid, Spain.

^e Advanced Life Support, Emergency Medical Services (SACYL), Valladolid, Spain.

^f Emergency Department. Hospital Universitario Rio Hortega. Valladolid, Spain.

^g Universidad Europea del Atlántico, Santander, Spain

^h Universidad Internacional Iberoamericana, Campeche, México

ⁱ Universidad Internacional Iberoamericana, Arecibo, Puerto Rico 00613, USA.

^j Universidade Internacional do Cuanza, Cuito, Bié, Angola.

^k Fundación Universitaria Internacional de Colombia, Bogotá, Colombia.

^l Universidad de La Romana, La Romana, República Dominicana.

*Both authors are senior authors

Keywords

Sepsis; early warning scores; septic shock; point-of-care testing; mSOFA; prehospital

Abstract

Background:

Nowadays, there is no gold standard score for prehospital sepsis and sepsis-related mortality identification. The aim of the present study was to analyze the performance of qSOFA, NEWS2 and mSOFA as sepsis predictors in patients with infection-suspected in prehospital care. The second objective is to study the predictive ability of the aforementioned scores in septic-shock and in-hospital mortality.

Methods:

Prospective, ambulance-based, and multicenter cohort study, developed by the emergency medical services, among patients (n=535) with suspected infection transferred by ambulance with high-priority to the emergency department (ED). The study enrolled 40 ambulances and 4 ED in Spain between January 1, 2020, and September 30, 2021. All the variables used in the scores, in addition to socio-demographic data, standard vital signs, prehospital analytical parameters (glucose, lactate and creatinine) were collected. For the evaluation of the scores, the discriminative power, calibration curve and decision curve analysis (DCA) were used.

Results:

The mSOFA outperformed the other two scores for mortality, presenting the following AUCs: 0.877 (95%CI 0.841-0.913), 0.761 (95%CI 0.706-0.816), 0.731 (95%CI 0.674-0.788), for mSOFA, NEWS, and qSOFA, respectively. No differences were found for sepsis nor septic shock, but mSOFA's AUCs was higher than the one of the other two scores. The calibration curve and DCA presented similar results.

Conclusions:

The use of mSOFA could provide and extra insight regarding the short-term mortality and sepsis diagnostic, backing its recommendation in the prehospital scenario.

Key messages

- mSOFA allows the prehospital early identification of high-risk sepsis patients
- mSOFA presents a good predictive power for short-term mortality of Sepsis patients
- mSOFA allows sepsis and septic shock diagnosis

ARTICULO 3

Riesgo de muerte a largo plazo en pacientes con infección atendidos en servicios de urgencias prehospitalarias. Emergencias

Melero Guijarro L¹, Martín-Rodríguez F², Álvarez Manzanares J¹, Del Pozo Vegas C³, Sanz García A⁴, Castro Villamor MÁ⁵, López-Izquierdo R⁶. Riesgo de muerte a largo plazo en pacientes con infección atendidos en servicios de urgencias prehospitalarias. *Emergencias.* 2024 Apr;36(2):88-96. Spanish, English. doi: 10.55633/s3me/023.2023.

¹Servicio de Urgencias, Hospital Universitario Rio Hortega de Valladolid, Gerencia Regional de Salud de Castilla y León (SACYL), España.

²Facultad de Medicina, Universidad de Valladolid, España. Gerencia de Emergencias Sanitarias, Gerencia Regional de Salud de Castilla y León (SACYL), España.

³Servicio de Urgencias, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Gerencia Regional de Salud de Castilla y León (SACYL), España.

⁴Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Castilla la Mancha, Talavera de la Reina, España.

⁵Facultad de Medicina, Universidad de Valladolid, España.

⁶Servicio de Urgencias, Hospital Universitario Rio Hortega de Valladolid, Gerencia Regional de Salud de Castilla y León (SACYL), España. Facultad de Medicina, Universidad de Valladolid, España. CIBER de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España.

Palabras clave

Infección; pronóstico; servicios de emergencias médicos; toma de decisiones clínicas; sepsis.

Resumen

Objetivos. Diseñar y validar un modelo de riesgo con variables determinadas a nivel prehospitalario, para predecir el riesgo de mortalidad a largo plazo (1 año) en pacientes con infección.

Método. Estudio multicéntrico, observacional prospectivo, sin intervención, en pacientes adultos con sospecha infección atendidos por Unidades de Soporte Vital Avanzado y trasladados a 4 hospitales españoles, entre el 1 de junio de 2020 y el 30 de junio de 2022. Se recogieron variables demográficas, fisiológicas, clínicas y analíticas. Se construyó y validó un modelo de riesgo para la mortalidad a un año usando una regresión de COX.

Resultados. Se incluyeron en el estudio **410** pacientes, con una tasa de mortalidad acumulada al año del 49%. La tasa de diagnóstico de sepsis (infección y SOFA \geq 2 puntos) fue del 29,2% en supervivientes, frente a un 56,7% en no supervivientes. El modelo predictivo, obtuvo un área bajo la curva de la característica operativa del receptor para la mortalidad a un año fue de 0,89, e incluyó: edad, institucionalización, índice de comorbilidad de Charlson ajustada por edad, presión parcial de dióxido de carbono, potasio, lactato, nitrógeno ureico en sangre, creatinina, saturación en relación con fracción inspirada de oxígeno, y diagnóstico de sepsis.

Conclusiones. El modelo desarrollado con variables epidemiológicas, analíticas y clínicas, mostró una excelente capacidad predictiva, permitiendo identificar desde el primer contacto del paciente con el sistema sanitario, a modo de evento centinela, casos de alto riesgo.

Palabras clave

Infección; pronóstico; servicios de emergencias médicos; toma de decisiones clínicas; sepsis.

5. DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos en nuestros estudios parecen indicar que el uso de biomarcadores poco analizados en la patología infecciosa como el Nt-proBNP y las escalas de alerta temprana como el prehospital mSOFA (pre-mSOFA), la escala qSOFA y la escala NEWS son útiles en la valoración pronóstica a corto y medio plazo de los pacientes infectados en ámbitos prehospitalarios. Además, se ha demostrado que se puede crear un modelo predictivo en el que, usando variables epidemiológicas, clínicas y analíticas recogidas a pie de cama podría ayudarnos en la valoración pronóstica de estos pacientes a más largo plazo.

En primer lugar, hemos sido capaces de analizar la posible asociación de un biomarcador clásicamente usado para el estudio de los pacientes con patología cardiovascular aguda como es el Nt-proBNP y su combinación con las escalas qSOFA y NEWS para el diagnóstico y estratificación de los pacientes sépticos en entornos de las emergencias médicas. Este es, hasta donde sabemos, el primer estudio realizado en el entorno de la atención prehospitalaria que explora esta asociación entre el Nt-proBNP y la sepsis.

Desde hace unos años el desarrollo de POCT a pie de cama ha animado a los SEM a implementar el uso de biomarcadores con la intención de mejorar tanto la atención diagnóstica como pronostica(39, 78-80). La investigación de la utilidad clínica del Nt-proBNP en el entorno prehospitalario es muy escasa, estando restringido a la patología cardiovascular y cerebrovascular, mientras que no existen estudios que hayan implicado este biomarcador en el estudio de la sepsis a nivel hospitalario(70).

En el estudio que planteamos, el Nt-ProBNP prehospitalario ha ofrecido resultados alentadores para la ayuda al diagnóstico de sepsis y shock séptico, aunque inferiores a lo alcanzado con las escalas evaluadas (qSOFA y NEWS). Sin embargo, el biomarcador

mejora la capacidad predictiva de mortalidad por sepsis al ser utilizado una vez conocido el resultado de las escalas y sobre todo en puntuaciones bajas de las mismas.

El Nt-ProBNP es una molécula segregada por el ventrículo en respuesta a la distensión o al aumento de la isquemia a demanda. Esta molécula tiene un potente efecto vasodilatador, inhibiendo el sistema renina-angiotensina-aldosterona fisiológica y el sistema nervioso simpático(81). Recientemente se ha evidenciado que la insuficiencia miocárdica y especialmente la disfunción del ventrículo derecho se asocia con una mayor mortalidad a corto plazo en la sepsis y shock séptico lo que puede ser debido a la propia respuesta inflamatoria que acompaña al fallo multiorgánico que se produce en el shock(82, 83). En torno a un 25% de los pacientes con sepsis y la mitad de los pacientes con shock séptico presentan afectación miocárdica, incluido el engrosamiento biventricular, disminución de la contractilidad y disfunción diastólica(84). En un reciente estudio clínico publicado sobre la miocardiopatía séptica concluye que los pacientes con disfunción cardiaca derecha y miocardiopatía séptica presentan un aumento significativo de NT proBNP en sangre y un aumento significativo de la mortalidad(70, 71). Actualmente el mejor tratamiento disponible para la disfunción miocárdica en la sepsis es la reanimación dirigida al volumen adecuado, seguida de la adición de inotrópicos, para garantizar una presión de perfusión suficiente para las necesidades metabólicas(3).

En nuestro estudio, el análisis de los subgrupos con ICC sugirió que la interpretación del NT-proBNP debe manejarse con cuidado. Sin embargo, en pacientes libres de ICC, el uso de este biomarcador, especialmente en pacientes de bajo riesgo (NEWS2 < 5 y qSOFA ≤ 1), puede ser útil para identificar pacientes con sospecha de sepsis con un curso clínico incierto.

En un reciente metaanálisis publicado en el año 2024 en el que se han analizado la utilidad de los péptidos natriuréticos se ha observado que niveles elevados de estos se relacionan significativamente con la mortalidad de los pacientes con sepsis y tuvieron un valor pronóstico moderado para predecir la mortalidad de los pacientes con sepsis. De este modo se observó que las ABC del NT-proBNP para predecir mortalidad entre los pacientes sépticos fue de 0,80 lo que corrobora nuestros hallazgos. Sin embargo, en este trabajo los autores también afirmaban que el uso por si solos de los péptidos natriuréticos no pueden predecir la mortalidad de los pacientes sépticos, pero consideraban que es una vía de investigación para abordar su uso en combinación con otros biomarcadores o con escalas de puntuación clínica y de este modo se puede observar una evaluación más precisa del pronóstico de la sepsis...

El análisis de las escalas de gravedad como el qSOFA y NEWS ha sido realizado desde diferentes puntos de vista en los trabajos que hemos planteado. Así en el primer trabajo entre pacientes con patología médica (excluyendo pacientes con enfermedades traumáticas o intoxicaciones, casos de parada cardiorrespiratoria, embarazadas, pacientes en cuidados paliativos, pacientes en los que no se pudo extraer muestra sanguínea venosa, pacientes dados de alta in situ, situaciones de riesgo en el lugar de los hechos y pacientes sin consentimiento informado) se determinó la capacidad para el diagnóstico de sepsis, shock séptico y mortalidad intrahospitalaria en relación con la sepsis. Lo que se ha observado es que tanto el puntaje de la escala qSOFA como el de la escala NEWS2 tienen una buena capacidad pronóstica para la clasificación de sepsis, shock séptico y mortalidad relacionada con la sepsis intrahospitalaria, confirmándolos como herramientas fundamentales para el diagnóstico de sepsis fuera del ámbito hospitalario. Nuestros hallazgos confirman lo alcanzado por otros estudios, pero con un rendimiento algo superior. Así, Silcok et(85) al probaron tanto la escala qSOFA como la escala NEWS en

el entorno prehospitalario obteniendo unas AUC de 0,67 y 0,74 respectivamente, aunque en pacientes no seleccionados y Liu et al(86). que analizaron la capacidad predictiva de qSOFA y NEWS en el ingreso en la UCI y la mortalidad en pacientes con sospecha de infección que muestran un AUC de 0.78 y 0.87 respectivamente. También Mellhammar et al(87). obtuvieron resultados similares y Nieves Ortega et al(88). Demostraron un rendimiento superior de NEWS sobre qSOFA con un AUC de 0.85 frente a 0.79. La escala NEWS2 superó la capacidad de predicción de los resultados relaciones con la sepsis, hallazgos que coinciden con los resultados obtenidos en este trabajo.

En el segundo lugar, hemos analizado la utilidad de la escala pre-mSOFA para la detección de sepsis y riesgo vital entre los pacientes infectados comparado con las escalas recomendadas en la actualidad en ámbitos externos al hospital como son la escala qSOFA y la escala NEWS-2-. En el estudio se han analizado a pacientes con sospecha de infección en el momento de la atención. Hasta el momento no existen estudios que analicen la utilidad de mSOFA prehospitalario de manera específica en pacientes con sospecha de infección. Este estudio es el primero que analiza su utilidad para detectar sepsis y riesgo inmediato de vida en pacientes sospechosos de estar infectados y las compara con dos de las puntuaciones actualmente promovidas para el diagnóstico de sepsis.

En el momento actual el diagnóstico de la sepsis se basa en determinar la disfunción orgánica generada por una infección basándose en un resultado de la escala SOFA mayor o igual a 2 puntos sobre el nivel basal del paciente (2). La puntuación SOFA ha demostrado su utilidad clínica y pronóstica y es una herramienta comúnmente utilizada en la UCI. Sin embargo, su uso a nivel pre-hospitalario no es viable, porque la determinación actual de alguno de sus parámetros como las plaquetas y la bilirrubina no

es viable con las técnicas analíticas actuales. Por lo tanto, a pesar de ser un puntaje excelente no es apropiado para usarlo fuera del ambiente hospitalario(3).

La escala pre-mSOFA, se trata de una ESW creada a partir de una modificación de SOFA que utiliza en primer lugar, la SaFi para evaluar la función respiratoria, ya que presenta una excelente correlación con la PaFi, pero añadiendo la ventaja sustancial de que no requiere extracción de sangre arterial. En segundo lugar, ha adaptado la evaluación de la función cardiovascular descartando el uso de inotrópicos, ya que pre-mSOFA se calcula a partir de parámetros basales del paciente sin ningún tipo de intervención. En tercer lugar, junto con la evaluación de la función neurológica, cardiovascular, respiratoria y renal, ha añadido un biomarcador de metabolismo anaerobio como es el lactato, predictor muy específico de mal pronóstico a corto plazo. Valores inferiores a 2 mmol/L indican un correcto estado metabólico. Sin embargo, valores superiores a 4 mmol/L sugieren hiperlactatemia, con un aumento significativo de la mortalidad a corto plazo(34).

Todo ello hace que la escala pre-mSOFA, tenga las características para ser una buena herramienta fuera de los entornos hospitalarios para analizar la disfunción orgánica junto con otras escalas como qSOFA y NEWS-2.

En este segundo trabajo hemos analizado nuevamente la capacidad predictiva del NEWS-2 y el qSOFA para la valoración de la sepsis, shock séptico y mortalidad, pero en un espacio temporal más corto (48 horas) que en el trabajo previo y además sólo entre pacientes con sospecha de infección. Los resultados nuevamente son aceptables en cuanto la capacidad predictiva. Parece que la escala NEWS-2 es levemente mejor que la escala qSOFA para el diagnóstico de sepsis y para valorar el pronóstico mientras que la escala qSOFA supera al NEWS-2 para el diagnóstico de shock séptico, en ningún caso hemos observado que hubiera diferencias estadísticamente significativas en la comparación de ambas escalas.

Ya se han comentado los estudios que analizaban la capacidad predictiva de mortalidad de estas escalas a nivel extrahospitalario como el de Silcock et al.(85) con resultados similares, aunque analizado la mortalidad a 30 días. Es evidente que estas escalas tienen un comportamiento aceptable en términos de valoración pronóstica tanto a corto como medio plazo.

En cuanto a la capacidad de diagnosticar sepsis lo obtenido en nuestro estudio es inferior a la capacidad predictiva hallada en un reciente estudio en el que los autores observan que el NEWS tiene una capacidad de predicción de sepsis de 0,84 mientras que el qSOFA de 0.82 (9). En otros trabajos llevados a cabo en el triage hospitalario a la llegada del paciente al hospital se observaron resultados parecidos con unas AUC de 0,85 para la escala NEWS y de 0,79 para la escala qSOFA (88). Lo que parece evidente es que el NEWS tiene un comportamiento algo superior en las comparaciones analizadas atribuible a que la escala NEWS se compone de 7 parámetros frente a los 3 que conforman el qSOFA, esto haría que la precisión de la escala NEWS-2 pueda ser algo mayor que la de la escala qSOFA analizando la actividad y el fallo de más órganos y con mayor capacidad por tanto para detectar el fallo orgánico(89).

Por otra parte, según nuestros resultados la escala qSOFA tiene una mayor sensibilidad que la escala NEWS-2 tanto para el diagnóstico de sepsis como para la predicción de mortalidad; lo que difiere en gran medida de los resultados obtenido por otros estudios en los que la escala qSOFA es menos sensible que la escala NEWS-2 pero más específica (3, 85, 88, 90). En nuestro estudio qSOFA obtuvo valores de sensibilidad en torno a 0.7, muy superiores a los obtenidos en otros estudios, en los que la sensibilidad de la escala qSOFA para el diagnóstico prehospitalario de sepsis se situaba en torno al 0.4 (9). Este hecho podría deberse a que los pacientes incluidos en nuestro estudio son pacientes con sospecha de infección en los que analizamos la variable resultado de mortalidad a 48 horas y no a

30 días como hacen otros trabajos, interpretarse por tanto, que la escala qSOFA , tenga un buen comportamiento para realizar un screening de sepsis y mal pronóstico a corto plazo (48 horas) entre el paciente infectado.

El estudio muestra que la escala pre-mSOFA tuvo un excelente desempeño en la identificación de mortalidad a las 48 horas entre pacientes infectados, siendo significativamente superior tanto a qSOFA como a NEWS-2 y mejora los resultados obtenidos por otros autores. En la actualidad no existen trabajos que hayan analizado la capacidad predictiva de esta escala entre los pacientes infectados. En el artículo original, el AUC de la cohorte de referencia para la detección de mortalidad a los 2 días fue de 0,94 (34), algo por encima del resultado del presente estudio. Esta disminución en la capacidad predictiva del score mSOFA entre este grupo de pacientes puede ser atribuible a varias razones. En primer lugar, este score fue diseñado sobre una base poblacional que no es específica de pacientes infectados, y, en segundo lugar, el parámetro cardiovascular del score tiene un peso menor que el resto de las variables, ya que los scores derivados de la administración de fármacos vasoactivos fueron eliminados en el mSOFA prehospitalario para facilitar su uso y ser más acorde con la práctica clínica habitual de los servicios de emergencias. Ambas razones pueden haber influido para reducir la capacidad pronóstica entre los pacientes infectados.

En todo caso los resultados corroboran el hecho que la escala mSOFA valora la perfusión tisular mediante la medición del ácido láctico hecho que se asocia de forma independiente con la mortalidad (34, 91, 92) además el valor del ácido láctico actualmente es uno de los criterios diagnósticos para el diagnóstico de shock séptico. Sin embargo, aunque la escala mSOFA obtiene mejor AUC que las escalas qSOFA y NEWS2 para el diagnóstico de sepsis y shock séptico, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas

En las últimas recomendaciones internacionales publicadas en el año 2021 se ha hecho hincapié en la búsqueda de alternativas en los sistemas de detección de la sepsis animando al uso de diferentes métodos de screening(3). Nuestro trabajo ha encontrado una nueva escala basada en técnicas de inteligencia artificial y que mejora la capacidad pronóstica y diagnóstica de las escalas qSOFA y NEWS-2. Además, se observa que si tenemos en cuenta el mejor punto de corte la escala mSOFA se comporta con una gran sensibilidad muy por encima de lo que se obtiene en las otras dos escalas este hecho lo corrobora en nuestros resultados y le confiere una gran fiabilidad para su uso entre este grupo de pacientes.

Por último, en el estudio de las curvas de predicción clínica se confirma que la escala mSOFA se comporta mejor y es capaz de identificar a los pacientes con mayor riesgo de muerte en todos los entornos de probabilidad. Esto confirma, que añadir a los parámetros clásicos fisiológicos que usan las escalas de alerta parámetros analíticos como en este caso la creatinina o el ácido láctico o el uso de otros biomarcadores que actualmente son relativamente sencillos de medir en cualquier entorno sanitario hace que mejore nuestra capacidad pronóstica para los pacientes con sospecha de infección (34, 92). Este hecho puede ayudar al clínico en la toma de decisiones y en incorporar más precozmente medidas terapéuticas que ayuden a mejorar el pronóstico de los pacientes (3).

Por último, presentamos un trabajo muy novedoso que hasta donde sabemos es el primero que se ha centrado en analizar la mortalidad acumulada al año a partir de variables prehospitalarias tomadas a pie de cama en pacientes con sospecha de infección prehospitalaria y posterior confirmación del diagnóstico a nivel hospitalario. A partir de ello, se ha elaborado un modelo predictivo de mal pronóstico compuesto por 18 variables (epidemiológicas, analíticas y clínicas que actualmente pueden ser obtenidas de forma estandarizada durante la primera atención del paciente en entornos extrahospitalarios.

Es habitual que los trabajos que valoren la mortalidad de la sepsis se centren en periodos temporales de 30 días hasta 90 días. Los análisis de la mortalidad a largo plazo de los pacientes infectados son relativamente pocos, aunque este aspecto es cada vez más estudiado desde diferentes puntos de vista (93-95). Sin embargo, no hemos observado ninguno que haya evaluado la mortalidad a largo plazo entre los pacientes con infección o sospecha en los entornos extra-hospitalarios.

En general nuestros datos confirman lo observado por otros autores que han analizado la mortalidad al largo plazo entre paciente séptico diagnosticados en entornos hospitalarios. La mortalidad acumulada al año en nuestra cohorte es muy elevada mayor del 40% y se sitúa en un punto medio entre los trabajos que han analizado la mortalidad global de los pacientes sépticos diagnosticados en los servicios de urgencias que llega en algún trabajo al 19% (96) e inferior a la observada entre los pacientes ingresados en unidades de reanimación que supera el 50% (97). Creemos que esto confirma que sobrevivir a un episodio de sepsis supone un riesgo de tener un mayor riesgo de mortalidad anual. Además, los supervivientes de la sepsis tienen un mayor riesgo de re-hospitalización, menor calidad de vida, infección recurrente, insuficiencia renal aguda, deterioro cognitivo y episodios cardiovasculares (98-101).

En cuanto a las variables epidemiológicas analizadas se ha observado que diferentes factores como la edad avanzada, el hecho de vivir en instituciones cerradas y presentar una mayor comorbilidad se han asociado con la mortalidad analizada(94, 95, 102). Además, entre este grupo de pacientes, padecer una sepsis con todo lo que implica en cuanto a trastornos circulatorios o inmunitarios y menor reserva funcional debe ser considerado un evento centinela en la vida de estos pacientes ya que puede suponer un deterioro cognitivo importante que puede afectar a su calidad de vida.

En cuanto al sexo se ha identificado que los varones tienen un mayor riesgo de mortalidad acumulada al año lo que confirma otros trabajos en los que ser varón se ha relacionado con un peor pronóstico no solo a medio plazo (90 días) sino también al año(103). La asociación de la mortalidad con el sexo puede estar relacionado con factores relacionados con la propia enfermedad, así los varones ingresan más en las unidades de críticos y también desarrollan con más frecuencia eventos post cuidados intensivos, así como factores relacionados con la liberación hormonal, que varía entre ambos sexos un ejemplo es el nivel de estradiol que puede regular al sistema inmunitario protegiendo de esta manera los tejidos y los órganos.(104)

En cuanto a las variables clínicas y analíticas analizadas a nivel prehospitalario se observa que muchas de ellas se han asociado con la mortalidad acumulada anual, entre las variables analíticas destacan la elevación del pCO₂, la creatinina, el ácido láctico y el descenso del pH, y la hemoglobina. Entre ellos destaca el ácido láctico y la creatinina que relacionan la mortalidad con la baja perfusión tisular y el fallo renal respectivamente(34).

El ácido láctico es un biomarcador que clásicamente se ha asociado con la mortalidad del paciente agudo a corto plazo, pero que se demuestra que también está implicado en peores resultados a largo plazo(91, 93, 105). La hemoglobina en sangre baja es otro de los factores que condicionan el mal pronóstico de estos pacientes, hecho que ya se ha comprobado en la valoración de la mortalidad a 90 días y al año. Otro factor es la acidosis que se ha observado también como factor de mal pronóstico lo que se ha demostrado como un hecho frecuente entre los pacientes sépticos que ingresan en unidades de cuidados intensivos (38).

Todos estos factores pueden indicar que estos pacientes con estas alteraciones analíticas tengan una menor reserva fisiológica lo que puede provocar unos peores resultados de

salud a largo plazo con unas recuperaciones más prolongadas lo que les puede hacer más vulnerables en un futuro.

Otras variables clínicas introducidas en el modelo final y fáciles de recoger en el ámbito prehospitalario son: la puntuación de la ECG, la presión sistólica y la SaFi. Estos tres parámetros hacen referencia al fallo del estado neurológico, fallo del sistema cardiovascular y fallo respiratorio respectivamente. Los tres factores forman parte de diferentes escalas de valoración del fallo orgánico, de esta forma la presión arterial sistólica y como el nivel de conciencia se evalúan en las escalas qSOFA y NEWS, mientras que la SaFi se valora en la escala prehospital-mSOFA (34, 80, 92).

El modelo generado para la valoración pronóstica acumulada al año tiene una gran capacidad predictiva, siendo un modelo que supera de forma significativa tanto a la escala qSOFA como a la escala pre-mSOFA. La capacidad predictiva de los tres modelos va empeorando desde el día 2 hasta el día 365 siendo el modelo que hemos generado superior a los otros dos en todos los segmentos temporales analizados.

No hemos encontrado ningún estudio que haya valorado modelos predictivos a largo plazo entre la población con infección en entornos extrahospitalarios, lo que si se observa es que hay autores que obtienen modelos que analizan la mortalidad entre pacientes con sepsis que precisaron hospitalización siendo sus resultados muy inferiores a los nuestros, entre ellos destaca el de Shankar-Hari et al(99). que obtuvo una AUC para la mortalidad o re-hospitalización del 0,68 (28), el de Wedekind et al(95). que obtuvo una AUC para mortalidad y/o dependencia de cuidados crónicos del 0,65 y el de Roh et al.(106) con un AUC de 0,69 , todos estos resultados son muy inferiores a lo obtenido por nuestro modelo, seguramente porque en nuestro estudio se analiza la mortalidad acumulada en un año y no solo los supervivientes a partir del alta como hace alguno de los trabajos citados además que estos estudios analizan variables combinadas de mortalidad y otros eventos

asociados como ya se ha comentado y además nuestro modelo incorpora variables epidemiológicas, clínica y analíticas lo que puede conferirle una mayor precisión diagnóstica.

En el entorno extrahospitalario los modelos que analicen la mortalidad a largo plazo son poco frecuentes, en este sentido nuestro grupo llevó a cabo un estudio que comparó siete escalas de alera temprana, en este trabajo se analizaron a todo tipo de pacientes, no sólo los infectados, siendo la escala MREMS la que obtuvo una mejor capacidad predictiva siendo ésta muy aceptable (0,77) pero levemente inferior a la obtenida por nuestro modelo creado específicamente para el paciente infectado(107). Esto demuestra que es posible fiarse de este tipo de herramientas para valorar el riesgo acumulado de mortalidad entre los pacientes con patología aguda atendidos en un primer momento fuera de los hospitales.

Uno de los análisis que se llevó a cabo fue del de determinar si presentar una sepsis a nivel hospitalario se asociaba con una mayor mortalidad acumulada, observándose que en los dos primeros meses la mortalidad era mayor, pero esta descendía a partir de ese momento. Se comprueba que en otros estudios el shock séptico y la sepsis se asociaron con este aumento de mortalidad, aunque también la infección grave que no cumplía los criterios de sepsis-3 se asoció con una mayor mortalidad (108) en nuestro trabajo no se ha podido diferenciar entre padecer una sepsis y un shock séptico, al no disponer de los datos, lo que no ha permitido valorar estas diferencias.

Nuestro trabajo ofrece una herramienta que puede ser confiable para reconocer a los pacientes más frágiles tras una infección desde el momento de la primera atención sanitaria, tengan o no una sepsis hospitalaria esto es fundamental para poder establecer medidas y estrategias personalizadas que pueden disminuir las complicaciones y eventos adversos en estos pacientes no solo a corto sino también a largo plazo. Saber que pacientes

son más susceptibles de presentar un peor pronóstico hace que se puedan implementar medidas adaptadas a cada paciente, de esta manera se ha demostrado que la atención médica domiciliaria temprana y una visita a un especialista médico tras haber padecido un episodio de sepsis se ha asociado con un riesgo reducido de readmisión lo que puede incluir un mejor manejo de su patología a largo plazo (3). Por otra parte, se ha observado que realizar programas de rehabilitación dentro de los primeros seis meses después de una sepsis se asocia con un aumento de supervivencia por lo que es fundamental identificar de forma fiable a los pacientes de mayor riesgo para establecer este tipo de medidas de manera precoz(3).

6. CONCLUSIONES

1. El NT-proBNP en el punto de atención prehospitalaria es un potente predictor de la mortalidad hospitalaria por sepsis con una utilidad similar a las escalas NEWS-2 y qSOFA. Sin embargo, no parece útil para el reconocimiento de los pacientes sépticos, en este caso la puntuación NEWS-2 es la que mejor comportamiento presenta.
2. La determinación del NT-proBNP prehospitalario puede complementar a las escalas NEWS-2 y qSOFA en la evaluación pronostica de los pacientes con infección, siendo especialmente útil entre los pacientes con bajo riesgo de padecer una sepsis
3. La escala mSOFA prehospitalaria mostró mejores resultados que las escalas NEWS-2 y qSOFA para el diagnóstico de sepsis y shock séptico.
4. Las escalas mSOFA prehospitalaria tiene un mejor rendimiento en términos de predicción de mortalidad a corto plazo (dos días) que las escalas NEWS-2 y qSOFA.
5. Comparando las escalas NEWS-2 y qSOFA se observa que esta última presenta una mejor sensibilidad tanto para el diagnóstico de sepsis como para el pronóstico a corto plazo entre los pacientes con sospecha de infección.
6. La mortalidad acumulada al año entre los pacientes infectados que son transportados por el sistema de emergencias se puede considerar como muy elevada.
7. Se ha conseguido desarrollar y validar un modelo con variables epidemiológicas, analíticas y clínicas en el entorno prehospitalario que permite identificar desde el primer contacto del paciente con el sistema sanitario los casos de mayor riesgo.

8. El modelo obtenido obtiene mejores resultados para la predicción de la mortalidad anual acumulada en comparación de las otras escalas analizadas como la escala mSOFA prehospitalaria y la escala qSOFA.
9. Los factores implicados en el modelo que se ha obtenido para la valoración pronostica de los pacientes infectados son: la edad avanzada, vivir en instituciones cerradas, la pCO₂, el potasio, el ácido láctico, la urea, la creatinina, la SaFi, el diagnóstico final de sepsis y presentar una comorbilidad elevada medida mediante el índice de comorbilidad de Charlson.

7. LIMITACIONES

1. Se trata de una cohorte de conveniencia, que se ha tomado en un periodo de tiempo concreto. Para minimizar el sesgo se realizó un reclutamiento 25/7/365 en diferentes localizaciones urbanas y rurales y con diferentes ambulancias y SUH.
2. La muestra está compuesta por una población muy envejecida, fiel reflejo de la realidad demográfica de nuestra comunidad.
3. Los extractores de datos no estaban cegados. Para minimizar el riesgo de contaminaciones cruzadas los investigadores del SEM no tuvieron acceso a los datos de seguimiento hospitalario y viceversa, los investigadores del SUH no conocían los datos de asistencia prehospitalaria.
4. La implantación de dispositivos de analítica portátiles es una realidad emergente en los SEM de nuestro entorno, pero no es una práctica estandarizada en las USVA. Muchos no disponen de estos POCTs, por lo que puede suponer una limitación para la generalización de los resultados.
5. Los pacientes son extraídos de los traslados, lo cual supone ya un cierto nivel de gravedad, por lo que no podemos generalizar los resultados a la atención primaria
6. Los estudios se realizaron durante la pandemia por COVID-19. Por un lado, se desconocen los efectos a largo plazo post-COVID, y por otro durante la fase aguda de la pandemia, las actividades del SEM en enfermedades tiempo-dependientes decrecieron drásticamente, con un aumento desproporcionado de las actividades por la infección, modificándose el normal funcionamiento de los SEM.

8.BIBLIOGRAFIA

1. Martínez Ortiz de Zárate M GdCJ, Julián Jiménez A, Piñera Salmerón P, Llopis Roca F, Guardiola Tey JM, et al. ESTUDIO INFURG-SEMES: epidemiología de las infecciones atendidas en los servicios de urgencias hospitalarios y evolución durante la última década. 2013. p. 368-78.
2. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 2016;315(8):801-10.
3. 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. Intensive Care Med. 2021;47(11):1181-247.
4. Fleischmann-Struzek C, Rudd K. Challenges of assessing the burden of sepsis. Med Klin Intensivmed Notfmed. 2023;118(Suppl 2):68-74.
5. Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, Shackelford KA, Tsoi D, Kievlan DR, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. Lancet. 2020;395(10219):200-11.
6. Arefian H, Heublein S, Scherag A, Brunkhorst FM, Younis MZ, Moerer O, et al. Hospital-related cost of sepsis: A systematic review. J Infect. 2017;74(2):107-17.
7. Cecconi M, Evans L, Levy M, Rhodes A. Sepsis and septic shock. Lancet. 2018;392(10141):75-87.

8. Gotts JE, Matthay MA. Sepsis: pathophysiology and clinical management. *BMJ*. 2016;353:i1585.
9. van den Berg M, van Beuningen FE, Ter Maaten JC, Bouma HR. Hospital-related costs of sepsis around the world: A systematic review exploring the economic burden of sepsis. *J Crit Care*. 2022;71:154096.
10. Iwashyna TJ, Ely EW, Smith DM, Langa KM. Long-term cognitive impairment and functional disability among survivors of severe sepsis. *JAMA*. 2010;304(16):1787-94.
11. Kaukonen KM, Bailey M, Suzuki S, Pilcher D, Bellomo R. Mortality related to severe sepsis and septic shock among critically ill patients in Australia and New Zealand, 2000-2012. *JAMA*. 2014;311(13):1308-16.
12. Perl TM, Dvorak L, Hwang T, Wenzel RP. Long-term survival and function after suspected gram-negative sepsis. *JAMA*. 1995;274(4):338-45.
13. Heyland DK, Hopman W, Coo H, Tranmer J, McColl MA. Long-term health-related quality of life in survivors of sepsis. Short Form 36: a valid and reliable measure of health-related quality of life. *Crit Care Med*. 2000;28(11):3599-605.
14. Geroulanos S, Douka ET. Historical perspective of the word "sepsis". *Intensive Care Med*. 2006;32(12):2077.
15. Majno G. The ancient riddle of sigma eta psi iota sigma (sepsis). *J Infect Dis*. 1991;163(5):937-45.
16. Funk DJ, Parrillo JE, Kumar A. Sepsis and septic shock: a history. *Crit Care Clin*. 2009;25(1):83-101, viii.

17. Bone RC, Sprung CL, Sibbald WJ. Definitions for sepsis and organ failure. *Crit Care Med.* 1992;20(6):724-6.
18. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest.* 1992;101(6):1644-55.
19. Tjardes T, Neugebauer E. Sepsis research in the next millennium: concentrate on the software rather than the hardware. *Shock.* 2002;17(1):1-8.
20. Vincent JL, Opal SM, Marshall JC, Tracey KJ. Sepsis definitions: time for change. *Lancet.* 2013;381(9868):774-5.
21. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med.* 2003;31(4):1250-6.
22. Sagy M, Al-Qaqaa Y, Kim P. Definitions and pathophysiology of sepsis. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care.* 2013;43(10):260-3.
23. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med.* 2004;32(3):858-73.
24. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med.* 2017;43(3):304-77.

25. Spencer W, Smith J, Date P, de Tonnerre E, Taylor DM. Determination of the best early warning scores to predict clinical outcomes of patients in the emergency department. *Emerg Med J.* 2019;36(12):716-21.
26. Skitch S, Tam B, Xu M, McInnis L, Vu A, Fox-Robichaud A. Examining the utility of the Hamilton early warning scores (HEWS) at triage: Retrospective pilot study in a Canadian emergency department. *CJEM.* 2018;20(2):266-74.
27. Considine J, Rawet J, Currey J. The effect of a staged, emergency department specific rapid response system on reporting of clinical deterioration. *Australas Emerg Nurs J.* 2015;18(4):218-26.
28. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016;315(8):762-74.
29. Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, Seymour CW, Liu VX, Deutschman CS, et al. Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016;315(8):775-87.
30. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 1996;22(7):707-10.
31. Smith GB, Redfern OC, Pimentel MA, Gerry S, Collins GS, Malycha J, et al. The National Early Warning Score 2 (NEWS2). *Clin Med (Lond).* 2019;19(3):260.

32. Martín-Rodríguez F, López-Izquierdo R, Del Pozo Vegas C, Sánchez-Soberón I, Delgado-Benito JF, Martín-Conty JL, et al. Can the prehospital National Early Warning Score 2 identify patients at risk of in-hospital early mortality? A prospective, multicenter cohort study. *Heart Lung*. 2020;49(5):585-91.
33. Grissom CK, Brown SM, Kuttler KG, Boltax JP, Jones J, Jephson AR, et al. A modified sequential organ failure assessment score for critical care triage. *Disaster Med Public Health Prep*. 2010;4(4):277-84.
34. Martín-Rodríguez F, Sanz-García A, Del Pozo Vegas C, Ortega GJ, Castro Villamor MA, López-Izquierdo R. Time for a prehospital-modified sequential organ failure assessment score: An ambulance-Based cohort study. *Am J Emerg Med*. 2021;49:331-7.
35. Pierrickos C, Velissaris D, Bisdorff M, Marshall JC, Vincent JL. Biomarkers of sepsis: time for a reappraisal. *Crit Care*. 2020;24(1):287.
36. Group. BDW. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther*. 2001;69(3):89-95.
37. Julián-Jiménez A, Candel FJ, González-Del Castillo J, (Emergencias) erdgI-SgdedidlSEdMdUy. [Usefulness of biomarkers to predict bacteraemia in patients with infection in the emergency department]. *Rev Esp Quimioter*. 2017;30(4):245-56.
38. Martín-Rodríguez F, Melero-Guijarro L, Ortega GJ, Sanz-García A, de la Torre de Dios T, Manzanares J, et al. Combination of Prehospital NT-proBNP with qSOFA and NEWS to Predict Sepsis and Sepsis-Related Mortality. *Dis Markers*. 2022;2022:5351137.
39. Florkowski C, Don-Wauchope A, Gimenez N, Rodriguez-Capote K, Wils J, Zemlin A. Point-of-care testing (POCT) and evidence-based laboratory medicine

(EBLM) - does it leverage any advantage in clinical decision making? Crit Rev Clin Lab Sci. 2017;54(7-8):471-94.

40. Quinn AD, Dixon D, Meenan BJ. Barriers to hospital-based clinical adoption of point-of-care testing (POCT): A systematic narrative review. Crit Rev Clin Lab Sci. 2016;53(1):1-12.
41. Tillett WS, Francis T. SEROLOGICAL REACTIONS IN PNEUMONIA WITH A NON-PROTEIN SOMATIC FRACTION OF PNEUMOCOCCUS. J Exp Med. 1930;52(4):561-71.
42. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. N Engl J Med. 1999;340(6):448-54.
43. Schmit X, Vincent JL. The time course of blood C-reactive protein concentrations in relation to the response to initial antimicrobial therapy in patients with sepsis. Infection. 2008;36(3):213-9.
44. Uzzan B, Cohen R, Nicolas P, Cucherat M, Perret GY. Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma: a systematic review and meta-analysis. Crit Care Med. 2006;34(7):1996-2003.
45. Meisner M. Pathobiochemistry and clinical use of procalcitonin. Clin Chim Acta. 2002;323(1-2):17-29.
46. Samsudin I, Vasikaran SD. Clinical Utility and Measurement of Procalcitonin. Clin Biochem Rev. 2017;38(2):59-68.
47. Brunkhorst FM, Heinz U, Forycki ZF. Kinetics of procalcitonin in iatrogenic sepsis. Intensive Care Med. 1998;24(8):888-9.

48. Chiesa C, Panero A, Rossi N, Stegagno M, De Giusti M, Osborn JF, et al. Reliability of procalcitonin concentrations for the diagnosis of sepsis in critically ill neonates. *Clin Infect Dis.* 1998;26(3):664-72.
49. Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2004;39(2):206-17.
50. Riedel S. Procalcitonin and the role of biomarkers in the diagnosis and management of sepsis. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2012;73(3):221-7.
51. Limper M, de Kruif MD, Duits AJ, Brandjes DP, van Gorp EC. The diagnostic role of procalcitonin and other biomarkers in discriminating infectious from non-infectious fever. *J Infect.* 2010;60(6):409-16.
52. Julián-Jiménez A, García de Guadiana-Romualdo L, Merinos-Sánchez G, García DE. Diagnostic accuracy of procalcitonin for bacterial infection in the Emergency Department: a systematic review. *Rev Clin Esp (Barc).* 2024;224(6):400-16.
53. BRODER G, WEIL MH. EXCESS LACTATE: AN INDEX OF REVERSIBILITY OF SHOCK IN HUMAN PATIENTS. *Science.* 1964;143(3613):1457-9.
54. Weil MH, Afifi AA. Experimental and clinical studies on lactate and pyruvate as indicators of the severity of acute circulatory failure (shock). *Circulation.* 1970;41(6):989-1001.
55. Faix JD. Biomarkers of sepsis. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2013;50(1):23-36.
56. León Gil C, García-Castrillo Riesgo L, Moya Mir M, Artigas Raventós A, Borges Sa M, Candel González FJ, et al. [Consensus document (SEMES-SEMICYUC)].

Recommendations for the initial and multidisciplinary diagnostic management of severe sepsis in the hospital Emergency Departments]. Med Intensiva. 2007;31(7):375-87.

57. Nguyen HB, Rivers EP, Knoblich BP, Jacobsen G, Muzzin A, Ressler JA, et al. Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock. Crit Care Med. 2004;32(8):1637-42.
58. Nichol A, Bailey M, Egi M, Pettila V, French C, Stachowski E, et al. Dynamic lactate indices as predictors of outcome in critically ill patients. Crit Care. 2011;15(5):R242.
59. 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(2):202-10.
60. Kruse O, Grunnet N, Barfod C. Blood lactate as a predictor for in-hospital mortality in patients admitted acutely to hospital: a systematic review. Scand J Trauma Resusc Emerg Med. 2011;19:74.
61. Kitamura K, Kangawa K, Kawamoto M, Ichiki Y, Nakamura S, Matsuo H, et al. Adrenomedullin: a novel hypotensive peptide isolated from human pheochromocytoma. Biochem Biophys Res Commun. 1993;192(2):553-60.
62. Hirata Y, Mitaka C, Sato K, Nagura T, Tsunoda Y, Amaha K, et al. Increased circulating adrenomedullin, a novel vasodilatory peptide, in sepsis. J Clin Endocrinol Metab. 1996;81(4):1449-53.
63. Nishio K, Akai Y, Murao Y, Doi N, Ueda S, Tabuse H, et al. Increased plasma concentrations of adrenomedullin correlate with relaxation of vascular tone in patients with septic shock. Crit Care Med. 1997;25(6):953-7.

64. Suberviola B, Castellanos-Ortega A, Llorca J, Ortiz F, Iglesias D, Prieto B. Prognostic value of proadrenomedullin in severe sepsis and septic shock patients with community-acquired pneumonia. *Swiss Med Wkly*. 2012;142:w13542.
65. Goetze JP, Bruneau BG, Ramos HR, Ogawa T, de Bold MK, de Bold AJ. Cardiac natriuretic peptides. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17(11):698-717.
66. Mueller C, McDonald K, de Boer RA, Maisel A, Cleland JGF, Kozuharov N, et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(6):715-31.
67. Nakagawa Y, Nishikimi T, Kuwahara K. Atrial and brain natriuretic peptides: Hormones secreted from the heart. *Peptides*. 2019;111:18-25.
68. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599-726.
69. Lu X, Zhao Y, Chen C, Han C, Xue L, Xing D, et al. BNP as a marker for early prediction of anthracycline-induced cardiotoxicity in patients with breast cancer. *Oncol Lett*. 2019;18(5):4992-5001.
70. Moltrasio M, Cosentino N, De Metrio M, Rubino M, Cabiati A, Milazzo V, et al. Brain natriuretic peptide in acute myocardial infarction: a marker of cardio-renal interaction. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2016;17(11):803-9.
71. Mayr A, Mair J, Schocke M, Klug G, Pedarnig K, Haubner BJ, et al. Predictive value of NT-pro BNP after acute myocardial infarction: relation with acute and chronic infarct size and myocardial function. *Int J Cardiol*. 2011;147(1):118-23.

72. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med.* 2006;34(6):1589-96.
73. Rhee C, Jones TM, Hamad Y, Pande A, Varon J, O'Brien C, et al. Prevalence, Underlying Causes, and Preventability of Sepsis-Associated Mortality in US Acute Care Hospitals. *JAMA Netw Open.* 2019;2(2):e187571.
74. Kaukonen KM, Bailey M, Pilcher D, Cooper DJ, Bellomo R. Systemic inflammatory response syndrome criteria in defining severe sepsis. *N Engl J Med.* 2015;372(17):1629-38.
75. Seymour CW, Gesten F, Prescott HC, Friedrich ME, Iwashyna TJ, Phillips GS, et al. Time to Treatment and Mortality during Mandated Emergency Care for Sepsis. *N Engl J Med.* 2017;376(23):2235-44.
76. Prescott HC, Osterholzer JJ, Langa KM, Angus DC, Iwashyna TJ. Late mortality after sepsis: propensity matched cohort study. *BMJ.* 2016;353:i2375.
77. Melero Guijarro L, Martín-Rodríguez F, Álvarez Manzanares J, Del Pozo Vegas C, Sanz García A, Castro Villamor M, et al. Long-term risk of death in patients with infection attended by prehospital emergency services. *Emergencias.* 2024;36(2):88-96.
78. 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.
79. 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.

80. Martín-Rodríguez F, Sanz-García A, Medina-Lozano E, Castro Villamor M, Carabajosa 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(5):597-606.
81. Zhou X, Wu S, Ye Y. Accuracy and reliability of brain natriuretic peptide (BNP) in predicting the prognosis of non-cardiac patients with sepsis. *J Crit Care*. 2018;44:475-6.
82. Vallabhajosyula S, Wang Z, Murad MH, Sundaragiri PR, Kashani K, Miller WL, et al. Natriuretic Peptides to Predict Short-Term Mortality in Patients With Sepsis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes*. 2020;4(1):50-64.
83. Kakoullis L, Giannopoulou E, Papachristodoulou E, Pantzaris ND, Karamouzos V, Kounis NG, et al. The utility of brain natriuretic peptides in septic shock as markers for mortality and cardiac dysfunction: A systematic review. *Int J Clin Pract*. 2019;73(7):e13374.
84. Jeong HS, Lee TH, Bang CH, Kim JH, Hong SJ. Risk factors and outcomes of sepsis-induced myocardial dysfunction and stress-induced cardiomyopathy in sepsis or septic shock: A comparative retrospective study. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(13):e0263.
85. Silcock DJ, Corfield AR, Staines H, Rooney KD. Superior performance of National Early Warning Score compared with quick Sepsis-related Organ Failure Assessment Score in predicting adverse outcomes: a retrospective observational study of patients in the prehospital setting. *Eur J Emerg Med*. 2019;26(6):433-9.

86. 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(5):e205191.
87. Mellhammar L, Linder A, Tverring J, Christensson B, Boyd JH, Sendi P, et al. NEWS2 is Superior to qSOFA in Detecting Sepsis with Organ Dysfunction in the Emergency Department. *J Clin Med*. 2019;8(8).
88. Nieves Ortega R, Rosin C, Bingisser R, Nickel CH. Clinical Scores and Formal Triage for Screening of Sepsis and Adverse Outcomes on Arrival in an Emergency Department All-Comer Cohort. *J Emerg Med*. 2019;57(4):453-60.e2.
89. Oduncu AF, Kıyan GS, Yalçınlı S. Comparison of qSOFA, SIRS, and NEWS scoring systems for diagnosis, mortality, and morbidity of sepsis in emergency department. *Am J Emerg Med*. 2021;48:54-9.
90. Usman OA, Usman AA, Ward MA. Comparison of SIRS, qSOFA, and NEWS for the early identification of sepsis in the Emergency Department. *Am J Emerg Med*. 2019;37(8):1490-7.
91. Martín-Rodríguez F, Ortega GJ, Castro Villamor MA, Del Pozo Vegas C, Delgado Benito JF, Martín-Conty JL, et al. Development of a prehospital lactic acidosis score for early-mortality. A prospective, multicenter, ambulance-based, cohort study. *Am J Emerg Med*. 2023;65:16-23.
92. 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(4):e215700.

93. Shankar-Hari M, Rubenfeld GD, Ferrando-Vivas P, Harrison DA, Rowan K. Development, Validation, and Clinical Utility Assessment of a Prognostic Score for 1-Year Unplanned Rehospitalization or Death of Adult Sepsis Survivors. *JAMA Netw Open*. 2020;3(9):e2013580.
94. Yende S, Austin S, Rhodes A, Finfer S, Opal S, Thompson T, et al. Long-Term Quality of Life Among Survivors of Severe Sepsis: Analyses of Two International Trials. *Crit Care Med*. 2016;44(8):1461-7.
95. Wedekind L, Fleischmann-Struzek C, Rose N, Spoden M, Günster C, Schlattmann P, et al. Development and validation of risk-adjusted quality indicators for the long-term outcome of acute sepsis care in German hospitals based on health claims data. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:1069042.
96. Peltan ID, Brown SM, Bledsoe JR, Sorensen J, Samore MH, Allen TL, et al. ED Door-to-Antibiotic Time and Long-term Mortality in Sepsis. *Chest*. 2019;155(5):938-46.
97. Xu J, Tong L, Yao J, Guo Z, Lui KY, Hu X, et al. Association of Sex With Clinical Outcome in Critically Ill Sepsis Patients: A Retrospective Analysis of the Large Clinical Database MIMIC-III. *Shock*. 2019;52(2):146-51.
98. 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(2):e0228952.
99. 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*. 2020;46(4):619-36.

100. Ou SY, Lee YJ, Chou YM, Sun GC, Chia YY. Hyperlactatemia is associated with increased risks of long-term mortality and major adverse cardiovascular events in sepsis survivors. *Infect Dis (Lond)*. 2023;55(8):576-84.
101. Prescott HC, Angus DC. Enhancing Recovery From Sepsis: A Review. *JAMA*. 2018;319(1):62-75.
102. Francisco J, Aragão I, Cardoso T. Risk factors for long-term mortality in patients admitted with severe infection. *BMC Infect Dis*. 2018;18(1):161.
103. Thompson KJ, Finfer SR, Woodward M, Leong RNF, Liu B. Sex differences in sepsis hospitalisations and outcomes in older women and men: A prospective cohort study. *J Infect*. 2022;84(6):770-6.
104. Thompson K, Hammond N, Bailey M, Darvall J, Low G, McGloughlin S, et al. Sex differences in long-term survival after intensive care unit treatment for sepsis: A cohort study. *PLoS One*. 2023;18(2):e0281939.
105. Denstaedt SJ, Cano J, Wang XQ, Donnelly JP, Seelye S, Prescott HC. Blood count derangements after sepsis and association with post-hospital outcomes. *Front Immunol*. 2023;14:1133351.
106. Roh J, Jo EJ, Eom JS, Mok J, Kim MH, Kim KU, et al. Factors predicting long-term survival of patients with sepsis on arrival at the emergency department: A single-center, observational study. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(33):e16871.
107. Martín-Rodríguez F, Enriquez de Salamanca Gambara R, Sanz-García A, Castro Villamor MA, Del Pozo Vegas C, Sánchez Soberón I, et al. Comparison of seven prehospital early warning scores to predict long-term mortality: a prospective, multicenter, ambulance-based study. *Eur J Emerg Med*. 2023;30(3):193-201.

108. Melero-Guijarro L, Sanz-García A, Martín-Rodríguez F, Lipari V, Mazas Perez Oleaga C, Carvajal Altamiranda S, et al. Prehospital qSOFA, mSOFA, and NEWS2 performance for sepsis prediction: A prospective, multi-center, cohort study. *Front Med* (Lausanne). 2023;10:1149736.

