

Avance online de artículo en prensa

DOCUMENTO DE CONSENSO

Recomendaciones para la identificación y atención inicial del paciente con infección grave y sepsis en los servicios de urgencias del GT-LATINFURG

Agustín Julián-Jiménez^{1,3,*}, Darío Eduardo García^{2,4,*}, Juan González del Castillo^{1,5}, Raffo Escalante-Kanashiro⁶, Francisco Javier Candel González^{1,7}, Graciela Merinos-Sánchez^{2,8}, Ángel Estella^{1,9}, Diego Armando Santillán-Santos^{2,8}, Julio Javier Gamazo del Río^{1,10}, Matías José Fosco^{2,11}, Ferrán Llopis-Roca^{1,12}, Luis Antonio Gorordo-Delsol^{2,13}, Raúl López Izquierdo^{1,14}, Marcelo Rodrigo Rodríguez^{2,15}, Rafael Rubio Díaz^{1,3}, Helio Penna Guimarães^{2,16}, Luis García de Gadiana-Romualdo¹⁷, Ricardo Bañuelos Huerta^{2,18}, Gema Delgado Cárdenas^{1,19}, Ulises González-Bascuñán^{2,20}, Rocío Lorenzo Álvarez^{1,21}, Regina Gualco^{2,4}, Marcio Borges Sa^{22,23}, en representación del grupo de trabajo de Sepsis del GT-LATINFURG, Grupo de trabajo para la mejora de la atención al paciente con infección en el Servicio de Urgencias de la Federación Latinoamericana de Medicina de Emergencias (FLAME) y de la Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias (INFURG-SEMES)

En noviembre del año 2021 la *Surviving Sepsis Campaign* (SSC) o “Campaña Sobrevivir a la Sepsis” publicó una actualización de sus recomendaciones y directrices de 2016. Posteriormente, hace varios años, en el marco del CIMU 2022 (33 Congreso Mundial de Medicina de Urgencias) se revisó y analizó desde la perspectiva del médico de urgencias y emergencias (MUYE) la Guía SSC de 2021. Los expertos que realizaron esa tarea también consensuaron y publicaron algunos de los puntos clave que más interesaban y preocupaban a los MUYE en relación a la atención del paciente con infección grave o sepsis en los servicios de urgencias hospitalarios (SUH), e identificaron distintas propuestas para su mejora o resolución por parte del GT-LATINFURG (grupo de trabajo latinoamericano para la mejora de la atención del paciente con infección en urgencias) en lo que dio a conocer como “La Declaración de Guadalajara”. En dicho documento se desarrollaron las consideraciones y propuestas complementarias o alternativas a la Guía SSC de 2021. La primera de ellas era “elaborar unas guías orientadas a detectar, prevenir la progresión y atender a los pacientes con infección grave y sepsis en los SUH”. Desde entonces y gracias a múltiples artículos originales de investigación y de revisión publicados por GT-LATINFURG e INFURG-SEMES (grupo de estudio de infecciones de la Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias), hoy en día existe cierta evidencia científica generada en los propios SUH o, al menos, se ha revisado la existente teniendo en consideración el papel de estos MUYE. El objetivo principal de este documento de consenso como presentación inicial de la primera propuesta de la Declaración de Guadalajara es analizar, desde la base de la práctica clínica habitual, experiencia, evidencia y perspectiva de los médicos de los SUH, algunos de los puntos clave y distintas controversias para establecer una serie de recomendaciones en la infección grave y la sepsis mediante un consenso de expertos basadas en la evidencia científica actual.

Palabras clave: Sepsis. Infección bacteriana. Servicios de Urgencias. Diagnóstico. Pronóstico. Mortalidad. Prevención. Escalas de alerta temprana. Biomarcadores. Lactato. Procalcitonina. Recomendaciones.

Recommendations for the Identification and Initial Management of Patients With Severe Infection and Sepsis in Emergency Departments: GT-LATINFURG

In November 2021, the *Surviving Sepsis Campaign* (SSC) published an update to its 2016 guidelines and recommendations. Subsequently, during the CIMU 2022 (33rd World Congress on Emergency Medicine, held in March 2022 in Guadalajara, Mexico), the 2021 SSC Guidelines were reviewed and analyzed from the perspective of

*Los dos autores deben ser considerados como primer autor.

Filiación de los autores:

¹SEMES: Grupo de trabajo de Infecciones de la Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias.
²FLAME: Federación Latinoamericana de Medicina de Emergencias.

(Continúa a pie de página)

Contribución de los autores:

Los autores declaran ser los responsables de la idea, diseño, desarrollo, análisis y elaboración completa del artículo. Todos los autores han confirmado su autoría en el documento de responsabilidades del autor, acuerdo de publicación y cesión de derechos a EMERGENCIAS.

Autor para correspondencia:

Agustín Julián-Jiménez
Servicio de Urgencias-
Coordinador de Docencia,
Formación, Investigación y
Biblioteca.
Complejo Hospitalario
Universitario de Toledo.
Avda. Río Guadiana s/n.
45071 Toledo, España.

Correo electrónico:

agustinj@sescam.jccm.es

Información del artículo:

Recibido: 2-10-2025
Aceptado: 24-11-2025
Online: 9-1-2026

Editor responsable:

Pere Llorens Soriano

Declarado de interés científico por la SEMES (Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias)
Declarado de interés científico por FLAME (Federación Latinoamericana de Medicina de Emergencias)

DOI:

XXXX

³Servicio de Urgencias, Complejo Hospitalario Universitario de Toledo, IDISCAM (Instituto de Investigación Sanitaria de Castilla La Mancha), Toledo, España. ⁴Hospital de Alta Complejidad El Cruce, Florencio Varela, Buenos Aires, Argentina. ⁵Servicio de Urgencias, Hospital Universitario Clínico San Carlos, IDISSC & IML, Madrid, España. ⁶Unidad de Cuidados Intensivos, Oficina de Gestión de la Calidad, Instituto Nacional de Salud del Niño, Lima, Perú. Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas, Escuela de Medicina, Lima, Perú. ⁷Servicio de Microbiología Clínica, Hospital Universitario Clínico San Carlos, IDISSC & IML, Madrid, España. ⁸Servicio de Urgencias Médico Quirúrgicas, Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”, Ciudad de México, México. ⁹Servicio de Urgencias, Hospital Universitario de Jerez, Cádiz, Departamento de Medicina Universidad de Cádiz, INIBICA, España. ¹⁰Servicio de Urgencias, Hospital Universitario de Galdakao-Usansolo, Biocruces Bizkaia Health Research Institute, Vizcaya, España. ¹¹Servicio de Urgencias, Hospital Universitario Fundación Favaloro, Buenos Aires, Argentina. ¹²Servicio de Urgencias, Hospital Universitario de Bellvitge, l’Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España. ¹³Unidad de Cuidados Intensivos Adultos, Hospital Juárez de México, Ciudad de México, México. ¹⁴Servicio de Urgencias, Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid, España. ¹⁵Departamento de Emergencias, Hospital Universitario Austral, Buenos Aires, Argentina. ¹⁶Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, Brasil. ¹⁷Servicio de Análisis Clínicos, Hospital General Universitario Santa Lucía, Cartagena, Murcia, España. ¹⁸Servicio de Urgencias, Hospital General Tlaxcala “Lic. Anselmo Cervantes Hernández”, Tlaxcala, México. ¹⁹Servicio de Urgencias, Hospital Universitario de Fuenlabrada, Madrid, España. ²⁰Hospital de Urgencia Asistencia Pública, Santiago de Chile, Chile. ²¹Servicio de Urgencias, Hospital de La Axarquía, Vélez-Málaga, Málaga, España. ²²Unidad Multidisciplinar de Sepsis, Servicio Medicina Intensiva, Hospital Universitario Son Llàtzer, Palma de Mallorca, España. ²³Grupo Multidisciplinar de Sepsis, Instituto de Investigación sanitaria de las Islas Baleares, (Idisba), España.

Avance online de artículo en prensa

emergency physicians (EPs). The experts involved in this task also reached consensus and published several key points of greatest interest and concern to EPs regarding the management of patients with severe infection or sepsis in hospital emergency departments (EDs). These points included several improvement proposals developed by GT-LATINFURG (Latin American Working Group for Improving Infection Care in Emergency Departments) and formally presented in what became known as the "Guadalajara Declaration." That document outlined complementary or alternative considerations to the 2021 SSC Guidelines. The first proposal was to "develop guidelines aimed at detecting, preventing progression, and managing patients with severe infection and sepsis in EDs." Since then—and owing to numerous original research studies and review articles published by the GT-LATINFURG and INFURG-SEMS groups (Infection Study Group of the Spanish Society of Emergency Medicine)—we can now claim that there is scientific evidence generated in EDs themselves, or at least that existing evidence has been reviewed while considering the specific role of EPs. The main aim of this consensus document, as the initial presentation of the first proposal of the Guadalajara Declaration, is to analyze—based on routine clinical practice, experience, available evidence, and the perspective of ED physicians—several key issues and controversies in order to establish recommendations through expert consensus grounded in current scientific evidence.

Keywords: Bacterial infection. Emergency Departments. Diagnosis. Prognosis. Mortality. Prevention. Early warning scores. Biomarkers. Lactate. Procalcitonin. Recommendations.

DOI: XXXXX

Introducción

Antecedentes y recuerdo histórico

En noviembre del año 2021 la *Surviving Sepsis Campaign* (SSC) o "Campaña Sobrevivir a la Sepsis" publicó una actualización de sus recomendaciones y directrices de 2016¹. La influencia que estas ejercen sobre los médicos, centros, instituciones y organismos nacionales e internacionales es evidente. Como lo es el salto de calidad en la atención a los pacientes con disfunción orgánica y compromiso vital originados por sepsis cuando se utilizan sus recomendaciones¹. Hoy en día, es reconocido que la SSC es un eje vertebrador del proceso asistencial en la sepsis, que ha conseguido transmitir la importancia de esta entidad clínica, la necesidad de su detección precoz y correcto tratamiento, así como de haber mejorado su pronóstico¹⁻³.

Aunque, dichas directrices se argumentan en la mayoría de las ocasiones sobre recomendaciones "sólidas" en opinión de sus autores, pero basadas en evidencias "débiles, muy débiles y a modo de declaraciones de mejores prácticas"¹. Por ello, como ya ocurrió tras la publicación del tercer consenso internacional de definiciones de sepsis y *shock séptico* (SS) (Sepsis-3)⁴, para el especialista en medicina de urgencias y emergencias (MUYE) y resto de especialistas implicados se reforzó la existencia de una prioridad que consiste en continuar con los trabajos e investigaciones que generen evidencia clínica que puedan respaldar sólidamente las recomendaciones existentes o aportar las que puedan surgir de sus hallazgos^{2,3}.

La atención a pacientes con sospecha o confirmación de sufrir un proceso infeccioso en los servicios de urgencias hospitalarios (SUH) se ha ido incrementando significativamente en las últimas décadas, de forma que hoy en día suponen entre un 15%-20% de todos los atendidos en dichos departamentos en España y entre el 15%-40% en SUH de los distintos países de Latinoamérica³. De este gran volumen de pacientes, en-

tre el 5-25% se etiquetan como sepsis-SS (según los distintos registros, criterios o definiciones utilizados en cada país)¹. Además, se conoce que existe un infradiagnóstico de estos pacientes con infección grave y sepsis en el propio SUH^{2,3}. Estos datos ponen de manifiesto la importancia cuantitativa y cualitativa de los procesos infecciosos y de la sepsis en los SUH³.

Asimismo, en los últimos años, tanto la incidencia de la infección grave como su mortalidad intrahospitalaria y a corto plazo (30 días) se han ido incrementando progresivamente²⁻⁵. Sin embargo, el espectro de gravedad es muy amplio, desde una enfermedad aguda leve hasta un proceso sistémico que condiciona la aparición de sepsis, SS o la existencia de una bacteriemia asociada al proceso infeccioso. En estas últimas circunstancias, la mortalidad puede alcanzar entre 10% y el 40%^{2,5}.

Los especialistas en MUYE conocen que, para clasificar e identificar a aquellos pacientes con peor pronóstico, primero hay que realizar el diagnóstico de infección grave o de sepsis en el SUH, entre múltiples pacientes con posibles procesos infecciosos y también con otros diagnósticos que pueden simular una infección grave^{3,6-8}. Lo que no se sospecha, no se detecta, estratifica y trata precoz y adecuadamente, y de esta forma, el síndrome séptico tiene el camino despejado para progresar a estadios avanzados y, en ocasiones, irreversibles^{2,3}.

En este escenario global, los SUH y los servicios de emergencias médicas extrahospitalarios (SEM) representan un eslabón clave en la atención del paciente con infección grave (concepto que incluye tanto a los pacientes que cumplen los criterios de sepsis, como aquellos con sospecha de bacteriemia o en situaciones especiales como en los inmunodeprimidos, ancianos y con comorbilidad relevante)^{2,3}, ya que es donde se realiza la sospecha clínica, la toma de muestras microbiológicas y el inicio del tratamiento individualizado, inmediato y adecuado a cada paciente, lo que determinará en gran medida la evolución clínica del enfermo^{1-3,9,10}. Así, la

Avance online de artículo en prensa

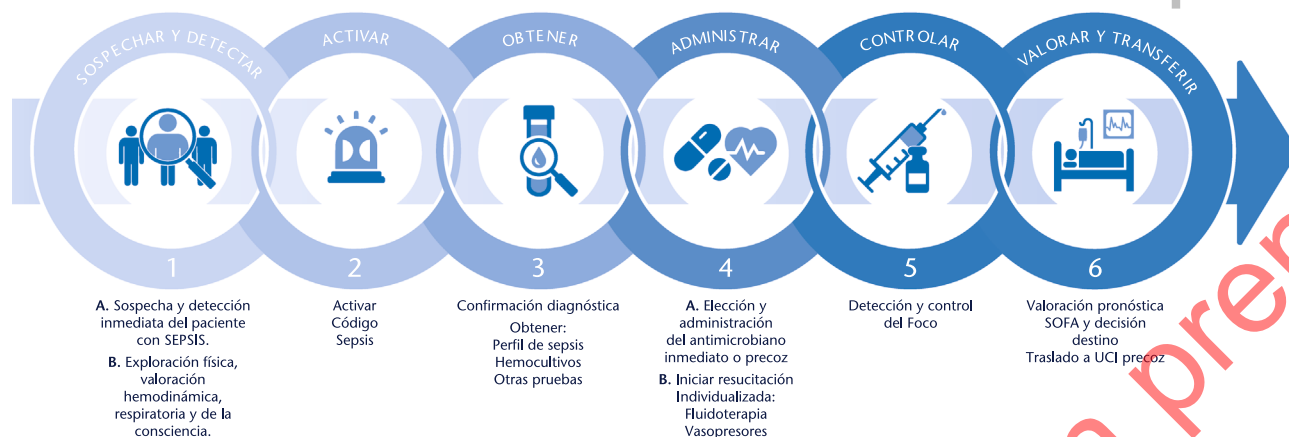


Figura 1. Cadena de la detección, prevención de la progresión y atención del paciente con sepsis en urgencias. SOFA: Sequential-related Organ Failure Assessment; UCI: unidad de cuidados intensivos.

“cadena de la supervivencia de la sepsis” en los SUH se transforma en la “Cadena de la detección, prevención de la progresión y atención del paciente con sepsis en urgencias” que se pone en marcha en el triaje en el “momento cero” con el paquete de medidas (*bundle*) a aplicar de forma individualizada lo antes posible (Figura 1 Material suplementario <https://revistaemergencias.org/extra/5189.pdf>)

Por todo ello, los MUYE desde hace años demandan unas guías más centradas en los estadios iniciales de la sepsis que representan cuantitativamente a muchos más pacientes en los que, actuando precoz y adecuadamente, se puede evitar que aparezca la disfunción orgánica o revertirla. Y de esta forma conseguir que el paciente no progrese a SS o una disfunción multiorgánica^{1-3,9,10}.

En el marco del CIMU 2022 (33 Congreso Mundial de Medicina de Urgencias celebrado en marzo de 2022 en la ciudad de Guadalajara, México), se revisó y analizó desde la perspectiva del MUYE la Guía SSC de 2021. Los expertos que realizaron esa tarea también consensuaron y dieron a conocer algunos de los puntos clave que más interesaban a los MUYE en relación a la atención del paciente con sospecha o confirmación de infección grave o sepsis en los SUH, y elaboraron distintas propuestas para su mejora o resolución por parte del GT-LATINFURG (grupo de trabajo latinoamericano para la mejora de la atención del paciente con infección en urgencias) que se dieron a conocer en la “Declaración de Guadalajara”^{3,10}. En dicha publicación se desarrollaron las consideraciones y propuestas complementarias o alternativas a la Guía SSC de 2021. La primera de estas fue elaborar unas guías orientadas a detectar, prevenir la progresión y atender a los pacientes con infección grave y sepsis en los SUH³. A partir de ese momento y gracias a múltiples artículos originales de investigación y de revisión publicados por los grupos GT-LATINFURG e INFURG-SEMES (grupo estudio de infecciones de la Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias), hoy en día existe cierta evidencia científica generada en los propios SUH o, al menos, se ha revisado la existente teniendo en consideración el papel de estos.

Evolución de las definiciones operativas (criterios) de sepsis

Sepsis-1: En el año 1992 se publicó el primer consenso del American College of Chest Physicians/ Society of Critical Care Medicine que estableció el concepto de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) como aquella que se origina ante una variedad de agresiones clínicas graves y que se manifiesta como la presencia de dos o más de los cuatro siguientes criterios: 1) temperatura > 38°C o < 36°C; 2) frecuencia cardíaca > 90 latidos por minuto (lpm); 3) frecuencia respiratoria > 20 respiraciones por minuto (rpm) o PaCO₂ < 32 mmHg; y 4) recuento de leucocitos > 12.000/mm³ o < 4.000/mm³ o > 10% de formas inmaduras (bandas).

Este mismo consenso definió sepsis como la existencia de un SRIS originado por una infección, así como el concepto de sepsis grave (SG) como la existencia de hipotensión, hipoperfusión o disfunción orgánica atribuible a la sepsis y el de SS ante la persistencia de hipotensión arterial que no se recuperaba a pesar de la resucitación adecuada con fluidoterapia¹¹.

Sepsis-2: En el año 2001, expertos de varias sociedades científicas recomendaron que las definiciones de sepsis, SG y SS del año 1992 deberían mantenerse, pero consideraron los criterios definitorios de sepsis insuficientes, por ser poco específicos. Así, este consenso aumentó la lista de criterios diagnósticos incluyendo entre ellos a varios biomarcadores como herramientas de ayuda para el diagnóstico precoz de sepsis (lactato, proteína C reactiva –PCR– y procalcitonina –PCT–)¹².

Sepsis-3: En febrero de 2016, el grupo de trabajo de las definiciones de sepsis (*Sepsis Definitions Task Force*) publicó las definiciones actualizadas de sepsis y SS (Sepsis-3)⁶ y, tras este, dos artículos con evidencia para validar estas nuevas definiciones^{13,14}. Este consenso define la sepsis como “una disfunción orgánica causada por una respuesta anómala del huésped a la infección que supone una amenaza para la supervivencia”, lo que implica una respuesta no homeostática del huésped a la infección e incluye el concepto de disfunción orgánica.

Tabla 1. Escala SOFA (*Sepsis-related Organ Failure Assessment*)

Sistema y marcador	Puntos				
	0	1	2	3	4
Respiración: PaO ₂ /FiO ₂	≥ 400	< 400	< 300	< 200*	< 100*
SatO ₂ /FiO ₂ **		221-301	142-220	67-141	< 67
Coagulación: Plaquetas: 10 ³ /mm ³	> 150	< 150	< 100	< 50	< 20
Hepático: Bilirrubina (mg/dl)	< 1,2	1,2-1,9	2-5,9	6-11,9	≥ 12
Cardiovascular: Presión arterial (mmHg)	PAM ≥ 70	PAM < 70	DA < 5 o DBT	DA > 5,1-15 o N/A ≤ 0,1	DA > 15 o N/A > 0,1
Sist. nervioso central: ECG	15	13-14	10-12	6-9	< 6
Renal: Creatinina (mg/dl)	< 1,2	1,2-1,9	2-3,4	3,5-4,9	≥ 5
Diuresis (ml/día)				< 500	< 200

Para definir los criterios clínicos que identifican los pacientes con infección y sepsis, es necesario una puntuación SOFA inicial de ≥ 2 para representar la existencia de disfunción orgánica.

*Respiratorio: las puntuaciones 3 y 4 se aplican solo si el enfermo recibe soporte ventilatorio.

**Si no se dispone de una gasometría arterial pero sí de pulsioximetría, una SatO₂/FiO₂ de 235 equivale a una PaO₂/FiO₂ de 200, y una SatO₂/FiO₂ de 315 equivale a una PaO₂/FiO₂ de 300.

***Medicamentos vasoactivos administrados durante al menos 1 hora para mantener la PAM > 65 mmHg. Dosis de fármacos vasoactivos en mcg/Kg/min.

PAM: presión arterial media; DA: dopamina; N/A: noradrenalina/adrenalina; DBT: dobutamina; ECG: Escala Coma de Glasgow.

Adaptada de Singer M, et al. JAMA. 2016;315:801-10, y de Vincent JL, et al. Intensive Care Med. 1996;22:707-10.

Todo ello implica gravedad, necesidad de diagnóstico y manejo precoz y, asimismo, convierte en superfluo el término "sepsis grave", del que se prescinde. Por su parte, el término SS pasa a definir una subcategoría de la sepsis en donde las anomalías circulatorias, celulares y metabólicas subyacentes son lo suficientemente profundas como para aumentar considerablemente la mortalidad y se identificará clínicamente por la necesidad de vasopresores para mantener una presión arterial media (PAM) ≥ 65 mmHg y por presentar un lactato sanguíneo ≥ 2 mmol/l (18 mg/dl) a pesar de una adecuada reposición volémica⁶.

Este consenso propone la escala SOFA (*Sequential-related Organ Failure Assessment*)^{6,15} (Tabla 1) para definir sepsis, que incluye una serie de criterios clínicos, de laboratorio y de manejo. Se asume que la puntuación SOFA basal es cero, en pacientes sin disfunción orgánica preexistente, mientras que, para definir los criterios clínicos que identifican los pacientes con infección y sepsis, recomienda emplear un cambio en la puntuación SOFA inicial de 2 o más puntos para representar la disfunción orgánica.

Otro concepto operativo que se introduce es el qSOFA (*quick Sepsis-related Organ Failure Assessment*)⁶ que, como no requiere pruebas de laboratorio y se puede realizar rápidamente en el triaje, se creó para la identificación de pacientes en quienes se sospecha un cuadro de sepsis con riesgo de mortalidad. De manera, que, en los SUH, puede ser utilizado inmediatamente para evaluar la disfunción de órganos, para iniciar o intensificar la terapia en su caso y para considerar la necesidad de traslado a la unidad de cuidados intensivos (UCI). En este sentido, Seymour et al.¹³ concluyeron que, en pacientes fuera de la UCI, la validez predictiva de la puntuación qSOFA ≥ 2 para la mortalidad hospitalaria era significativamente mayor que la de los criterios de SRIS y de la propia escala SOFA. El qSOFA se considera positivo con dos o más de los siguientes criterios: 1) frecuencia respiratoria ≥ 22 rpm; 2) alteración de la consciencia con puntuación ≤ 14 de la Escala del Coma de Glasgow, y 3) presión arterial sistólica (PAS) ≤ 100 mmHg.

Importancia de la detección precoz del paciente con infección grave y sepsis desde el triaje: momento cero (bundle de reconocimiento)

El diagnóstico de sepsis en urgencias tiene múltiples barreras y es considerada por todos, incluida la SSC 2021, un reto difícil¹⁻³. Además de en las fases iniciales de la infección, existen situaciones y factores de riesgo de infección grave como la edad avanzada, estados posquirúrgicos recientes, heridas o lesiones cutáneas, estados de inmunosupresión, pacientes con cáncer, diabetes mellitus, infección por VIH, etc., donde la sintomatología y los signos clínicos son menos expresivos y variables, lo que hace más difícil la sospecha de sepsis^{3,16}. De la misma forma, la presencia de fiebre (como respuesta fisiopatológica del sistema inmunológico al patógeno) puede o no estar presente, sobre todo en edades extremas de la vida e inmunodeprimidos¹⁷.

Es muy importante identificar al paciente con sepsis para abordarlo de forma inmediata e impedir que progrese a un estadio de mayor gravedad. Utilizar desde el "momento cero" los criterios de SRIS, qSOFA, ambos u otras escalas de alerta rápida como la *National Early Warning Score 2* (NEWS-2)^{17,18} (Tabla 2), así como la inclusión de otros parámetros clínicos desde el triaje y biomarcadores (como los clásicos lactato, PCR, PCT y otros con menos evidencia y experiencia clínica aún, pero con gran capacidad como la fracción medial de la proadrenomedulina –MR-proADM– o el receptor soluble del activador del plasminógeno tipo uroquinasa –suPAR–) se ha convertido en una estrategia fundamental en la sospecha y confirmación de sepsis en los SUH¹⁻³.

La primera recomendación de la SSC 2021 aconseja utilizar un programa de mejora de la detección y de tratamiento precoces de la sepsis. Dicho programa puede consistir en métodos manuales o el uso automatizado de la historia clínica electrónica con alertas²⁰. Es una recomendación "fuerte con evidencia de calidad moderada para la detección y fuerte con evidencia de muy baja calidad para procedimientos estándar"¹.

Avance online de artículo en prensa

Tabla 2. Escala NEWS-2 (New Early Warning Score)

Parámetros	Puntuación						
	3	2	1	0	1	2	3
Frecuencia respiratoria (rpm)	≤ 8		9-11	12-20		21-24	≥ 25
Sat O ₂ (%)	≤ 91	92-93	94-95	≥ 96			
Sat O ₂ % (si hay fracaso respiratorio hipercápnico)	≤ 83 con O ₂	84-85 con O ₂	86-87 con O ₂	88-92 con O ₂ o ≥ 93 con aire ambiente	93-94 con O ₂	95-96 con O ₂	≥ 97 con O ₂
Oxigenoterapia		Sí*		No			
Presión arterial sistólica (mmHg)	≤ 90	91-100	101-110	111-219			≥ 220
Frecuencia cardíaca (lpm)	≤ 40		41-50	51-90	91-110	111-130	≥ 131
Nivel de consciencia				A			C, V, P, U
Temperatura (°C)	≤ 35		35,1-36	36,1-38	38,1-39	≥ 39,1	

*: registrar el tipo de dispositivo de aporte de oxigenoterapia (gafas nasales, mascarilla, reservorio, etc.).

INTERPRETACIÓN: de 1 a 4 puntos (bajo riesgo: cuidados habituales, vigilar); si 3 puntos en uno solo de cualquiera de los parámetros (riesgo evidente: cuidados urgentes); de 5 a 6 puntos (riesgo medio: respuesta urgente); si ≥ 7 puntos (riesgo alto: respuesta inmediata, valorar medicina intensiva).

O₂: oxigenoterapia; rpm: respiraciones por minuto; lpm: latidos por minuto; °C: grados centígrados; A: alerta; C: confusión (cuando sea de nueva aparición); V: respuesta a la voz; P: respuesta al dolor; U: no respuesta.

En el caso de pacientes con sospecha de sepsis: activar código sepsis si 3 puntos en un solo parámetro o si ≥ 5 puntos en el NEWS-2. Adaptada de referencia 18.

En la actualidad, los sistemas de triaje son indispensables para la clasificación y priorización de los pacientes en los SUH y SEM. El uso de programas de detección (manuales o automatizados) se han asociado con una mejor adherencia a los paquetes de medidas de sepsis junto con una reducción de la mortalidad, con un *odds ratio* (OR) de 0,66 y un intervalo de confianza (IC 95%) de 0,61 a 0,72, en pacientes con sepsis y SS²¹.

Por su parte, los sistemas electrónicos automatizados (SEA) consiguen una sensibilidad (Se) del 81% (IC 95%: 80-81) y especificidad (Es) del 72% (IC 95%: 72-72%), y logran predecir sepsis 3-4 horas antes de su aparición, por encima de los criterios de SRIS y SOFA²². Sin embargo, en este último metanálisis referido en la SSC-2021, se incluyen solo estudios realizados en las UCI, donde ya se cuenta con análisis de laboratorio, monitorización de signos vitales en el tiempo y valoración de comorbilidades. Pero estos no han sido evaluados con pacientes de los SUH²².

En el caso de los SUH, el primer “*bundle* de reconocimiento o momento cero” debe empezar en el triaje con la activación del código sepsis para iniciar una estrategia de cribaje que permita identificar al paciente con sepsis y estratificar su gravedad para favorecer el tratamiento y la transferencia de estos enfermos a la UCI, así como establecer un sistema de control durante la espera en el SUH (conocido como retriage) que permita reevaluar al paciente si aparecen signos o datos de alarma^{2,3}. Así, el código sepsis se activará desde el momento que se detecte a los pacientes con signos de disfunción orgánica y sospecha clínica de infección^{1-3,6}. En la práctica clínica, en todo paciente con disfunción de órganos se debe investigar la existencia de una infección como causa de la misma, y en todo paciente con sospecha o evidencia de infección se debe investigar la posible existencia de disfunción de órganos. La activación del código sepsis supone el inicio de las medidas de diagnóstico y tratamiento de forma inmediata, pendientes de la confirmación diagnóstica, tanto en el ámbito extra como intrahospitalario^{1-3,6}.

Objetivo del documento de consenso

El objetivo principal de este documento de consenso (DC) como presentación inicial de la primera propuesta de la Declaración de Guadalajara (elaborar unas guías orientadas a detectar, prevenir la progresión y atender a los pacientes con infección grave y sepsis en los SUH)³ es analizar, desde la base de la práctica clínica habitual, experiencia, evidencia y perspectiva de los médicos de los SUH, algunos de los puntos clave y distintas controversias para establecer una serie de recomendaciones mediante un consenso de expertos basadas en la evidencia científica actual.

Metodología

El proyecto estuvo dirigido por un comité científico compuesto por 9 expertos en MUYE con conocimiento y experiencia en la atención clínica de pacientes con infección grave y sepsis, así como una dilatada trayectoria investigadora, procedentes de diferentes hospitales representativos de España y Latinoamérica (DEG, JGC, REK, FJCG, AEG, JJGR, MJF, FLR y AJJ).

A través de FLAME (Federación Latinoamericana de Medicina de Emergencias) y SEMES (Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias) se convocó a un grupo de 70 expertos en MUYE de distintos centros hospitalarios a final del año 2022, representando a un total de más de 50 hospitales de 19 países de habla hispana y portuguesa (Disponible Información de autores y revisores en Tabla Suplementaria 1 en: <https://revistaemergencias.org/extra/5189.pdf>

Fases (Figura 2)

En la primera, se formó el comité científico durante los 3 meses posteriores a la publicación de la Declaración de Guadalajara al inicio de 2023³, se estableció el diseño general del proyecto y se llevó a cabo una revisión bibliográfica exhaustiva sobre las guías de práctica clínica y, en especial, de la SSC de 2021¹ y las conferencias de Consenso

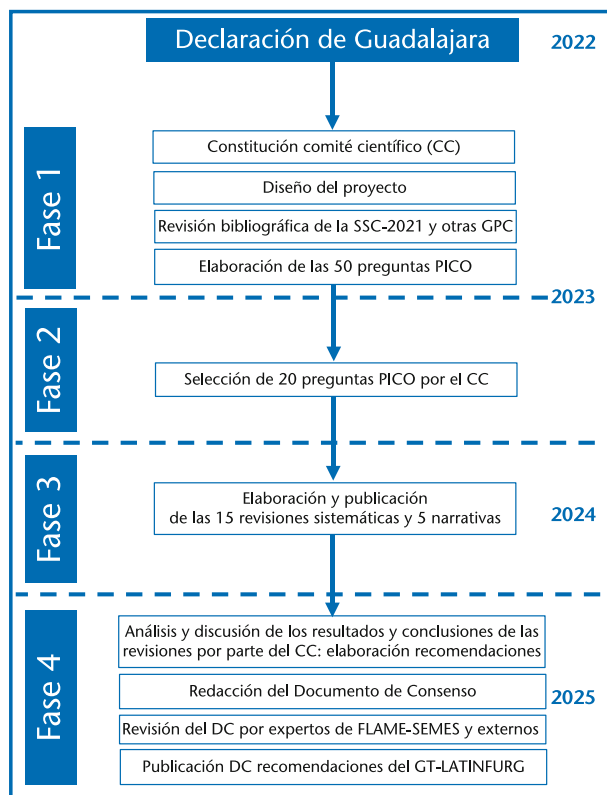


Figura 2. Descripción de las fases del proyecto.

SSC-21: Surviving Sepsis Campaign de 2021; GPC: guías de práctica clínica; PICO: Población/paciente, Intervención, Comparador y Outcomes/desenlaces; CC: Comité Científico; FLAME: Federación Latinoamericana de Medicina de Emergencias; SEMES: Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias.

Sepsis-1¹¹, Sepsis-2¹² y Sepsis-3⁶. Esta revisión recopiló información crucial sobre la existencia o no de evidencia científica en el manejo clínico de la infección grave y sepsis específicamente en los SUH. Este periodo culminó con la creación de un documento de 50 preguntas de investigación siguiendo las recomendaciones del formato PICO (Población/Paciente, Intervención, Comparador y Outcomes/desenlaces en español) que buscarían evaluar el tratamiento actual y las áreas de mejora en los SUH. Asimismo, se asumieron o se consensaron de forma unánime las definiciones, criterios y conceptos que pudieran ser controvertidos para homogeneizar términos y poder diseñar las búsquedas bibliográficas. Disponible Glosario de términos (Tabla Suplementaria 2) en: <https://revistae-emergencias.org/extra/5189.pdf>

En la segunda, los nueve miembros del comité científico eligieron y consensaron, a través de un sistema de puntuación individual de cada pregunta, 20 de las 50 iniciales, al considerar que eran las más relevantes y trascendentes para la atención inicial de los pacientes en los SUH. De estas, las 15 primeras preguntas que se muestran en la Tabla 3 se desarrollaron según se describe más adelante en la tercera fase. Para las 5 restantes (de la 16-20) se realizó una revisión sistemática o narrativa (según la existencia o no de resultados que cumplieran los criterios de inclusión que se describen en la Tabla

4, o bien porque al tratarse de pacientes con SS y ya existir una evidencia sólida con la que el comité científico estaba de acuerdo, se optó por incluirlas a modo de discusión narrativa) que se incluyó en la discusión de preguntas PICO relacionadas o bien directamente en el apartado final de recomendaciones. En estos casos se contó siempre con un consenso unánime por parte de los miembros del comité científico y de los revisores internos y externos (Tabla suplementaria 1 <https://revistae-emergencias.org/extra/5189.pdf>).

La tercera fase se desarrolló durante 12 meses y en ella se organizaron distintos grupos de trabajo, liderados por un miembro del comité científico cada uno de ellos, que hicieron una revisión exhaustiva de cada pregunta. Siempre que se encontraron artículos que cumplieran los criterios de inclusión se realizó una revisión sistemática (RS) con base en lo establecido por la lista de la declaración *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA)¹³. Para ello, se realizó una búsqueda bibliográfica al menos en las bases de datos de PubMed, Web of Science, EMBASE, Lilacs, Cochrane, Epistemonikos, Tripdatabase y ClinicalTrials.gov dirigida a localizar artículos de acuerdo con cada pregunta PICO en los pacientes adultos con sepsis atendidos en los SUH. La estrategia de cada búsqueda combinó los términos o descriptores apropiados junto con (*Infection OR Bacterial Infection OR Sepsis*) AND (*Emergencias OR Emergency OR Emergency Department*) desde el 1 de enero de 2010 hasta al menos el 31 de diciembre de 2023. Finalmente, en todas las secuencias de búsqueda se priorizó la inclusión de RS, RS-metáanálisis, estudios clínicos aleatorizados (ECA) y estudios de cohortes. Algunas de estas RS se registraron en PROSPERO (registro prospectivo internacional de revisiones sistemáticas). El número de registro de las RS que aún no han sido publicadas se encuentra en este DC, el resto se puede consultar en los artículos referenciados. En los casos donde no se encontró ninguna evidencia científica que cumpliera con los criterios de inclusión comunes para todas las revisiones (Tabla 4), se realizó una revisión narrativa.

La selección de los artículos se determinó utilizando las fases del método PRISMA²³: 1) identificación, 2) cribado, 3) elegibilidad (idoneidad) y, 4) inclusión definitiva de artículos en la revisión. Para valorar la calidad del método empleado y el riesgo de sesgos de los posibles artículos finalmente incluidos se eligieron distintas herramientas según el tipo de artículo, realizando una valoración individual por dos revisores y consensando las decisiones:

- En el caso de incluir alguna de las RS y metáanálisis analizadas en la fase de elegibilidad se utilizó la herramienta AMSTAR 2 (*A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews*)²⁴ para la evaluación del riesgo de sesgos y la calidad.

- Para los estudios de cohortes incluidos en las RS se utilizó la *Newcastle-Ottawa Scale* (NOS)²⁵.

- RoB2 (*Risk of Bias in randomized trials*)²⁶ se usó para la evaluación de los ensayos clínicos randomizados incluidos fueron valorados en relación al riesgo de sesgos.

- ROBINS I (*Risk Of Bias In Non-randomized Studies-of Interventions*)²⁷ se usó para la evaluación de ensayos clínicos no randomizados.

Avance online de artículo en prensa

Tabla 3. Relación de las 20 preguntas PICO seleccionadas por los autores para pacientes adultos con sospecha de infección grave o sepsis atendidos en el servicio de urgencias hospitalario

1. En pacientes adultos con < 65 años de edad, ¿la escala qSOFA comparada con los criterios de SRIS, NEWS-2 y otras escalas/modelos (qSOFA-lactato, qSOFA-procalcitonina, qSOFA-suPAR, qSOFA-proADM, SRIS-procalcitonina, SRIS-lactato), es un mejor predictor de sepsis para la evaluación inicial?
2. En pacientes ≥ 65 años de edad, ¿la escala qSOFA comparada con los criterios de SRIS, NEWS-2 y otras escalas/modelos (qSOFA-lactato, qSOFA-procalcitonina, qSOFA-suPAR, qSOFA-proADM, SRIS-procalcitonina, SRIS-lactato), es un mejor predictor de sepsis para la evaluación inicial?
3. ¿El uso del lactato sérico en comparación con su no utilización mejora la precisión de la predicción pronóstica y mala evolución clínica en el SUH?
4. ¿El uso de la procalcitonina en comparación con su no utilización mejora la precisión de la predicción diagnóstica de infección bacteriana en los SUH?
5. En pacientes con el diagnóstico clínico de infección y con sospecha de presentar bacteriemia, ¿el uso de la procalcitonina en comparación con su no utilización mejora la precisión de la predicción diagnóstica de bacteriemia en los hemocultivos extraídos en los SUH?
6. En pacientes con el diagnóstico clínico de infección y con sospecha de presentar bacteriemia, ¿el uso de otros modelos predictivos en comparación con la escala/modelo de Shapiro mejora la capacidad de predicción de bacteriemia de los hemocultivos extraídos en los SUH?
7. ¿A qué pacientes se les debería extraer hemocultivos en el SUH, por el impacto que un aislamiento microbiológico representaría para su pronóstico, evolución y mortalidad?
8. ¿El uso de técnicas moleculares de diagnóstico microbiológico asociadas a la extracción de hemocultivos es más eficaz y seguro?
9. ¿La administración precoz de la antibioterapia empírica (< 3 horas desde la llegada al triaje del SUH) en comparación con la no administración o una administración diferida ($\geq 3-6$ horas) es más segura y eficaz, de forma que puede mejorar la evolución clínica (al disminuir la progresión a shock séptico), la mortalidad a corto y largo plazo, así como la aparición de complicaciones, o la reducción de la estancia hospitalaria y de ingreso en medicina intensiva?
10. En la sospecha o confirmación de sepsis, ¿es la solución salina comparada con los cristaloideos balanceados/Ringer Lactato/coloides/albúmina/gelatinas, más efectiva y segura?
11. En la sospecha o confirmación de shock séptico, ¿es la solución salina comparada con los cristaloideos balanceados/Ringer Lactato/coloides/albúmina/gelatinas, más efectiva y segura?
12. Sospecha o confirmación de shock séptico y con indicación de iniciar tratamiento con vasopresor, ¿la noradrenalina comparada con la dopamina/adrenalina/vasopresina/otros, es más eficaz y segura?
13. En pacientes con sospecha o confirmación de shock séptico y con indicación de iniciar tratamiento con vasopresor, ¿su administración por catéter venoso periférico en comparación con la administración por catéter venoso central, es eficaz y segura?
14. Sospecha o confirmación de shock séptico con indicación de iniciar tratamiento con vasopresor, ¿la administración de vasopresores de forma precoz comparada con la administración tardía, es más eficaz y seguro?
15. La detección y el control precoz del foco (menos de 6 horas) en comparación con el no control del foco o control del foco diferido (más de 6-12 horas), ¿es más seguro y eficaz, de forma que puede mejorar la evolución clínica (sin progresar a shock séptico), mortalidad, complicaciones, estancia hospitalaria, necesidad de ingreso en Medicina Intensiva?
16. Ante la sospecha de sepsis, ¿la utilización de un equipo multidisciplinar de sepsis o "código sepsis" comparada con la no utilización es más eficaz y seguro?
17. Ante la sospecha/confirmación de shock séptico, ¿la terapia antibiótica empírica precoz comparada con el inicio no precoz es más eficaz y seguro?
18. Sospecha de sepsis/infección grave, ¿el uso de técnicas moleculares de diagnóstico microbiológico asociadas a la extracción de hemocultivos es más costo-efectivo?
19. Sospecha o confirmación de shock séptico que inicien tratamiento con vasopresores ¿el nivel de presión arterial media (PAM) mayor a 65 mmHg comparada con PAM < 65 mm Hg es más eficaz y seguro?
20. Sospecha o confirmación de shock séptico ¿el ingreso precoz del paciente en la unidad de cuidados intensivos comparado con el ingreso no precoz es más eficaz y seguro?

PICO: Población/paciente, Intervención, Comparador y Outcomes/desenlaces; SUH: servicio de urgencias hospitalario; qSOFA: *quick Sepsis Related Organ Failure Assessment*; SRIS: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica; NEWS-2: *National Early Warning Score 2*; suPAR: receptor soluble del activador del plasminógeno tipo uroquinasa; proADM: pro-adrenomedulina.

Tabla 4. Criterios de inclusión y exclusión del grupo GT-LATINFURG para elaborar las revisiones sistemáticas y narrativas

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Pacientes con más de 14 años atendidos en el SUH con la sospecha o confirmación de un proceso infeccioso originado en la comunidad con o sin criterios de sepsis tanto por la conferencia de Consenso de 2001 (Sepsis-2)¹² con 2 o más criterios del SRIS¹¹, como por la Conferencia de Consenso de 2016 (Sepsis-3)⁶ con 2 o más criterios de qSOFA.
- La valoración clínica, la extracción de las muestras para la analítica, así como de los hemocultivos y otros estudios complementarios y microbiológicos se deben haber hecho en la primera atención del paciente en el ámbito del SUH, siempre antes de 24 horas desde que el paciente llegó al hospital.
- La indicación de las actuaciones, medidas o variables estudiadas en cada pregunta de investigación deben ser hechas en el SUH.
- Los estudios deben proporcionar una descripción de los grupos de pacientes con y sin la intervención estudiada, así como de las variables demográficas, epidemiológicas y clínicas.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Pacientes en edad pediátrica (≤ 14 años) o pacientes mixtos (pediátricos y adultos).
- Pacientes atendidos o valorados en otros servicios y entornos (medicina intensiva-críticos, postquirúrgicos, hospitalización, atención primaria) o en un entorno distinto al SUH o en entornos mixtos (SUH más otros servicios).
- Pacientes con el diagnóstico de shock séptico en la primera valoración del paciente en el SUH o pacientes mixtos (con sepsis y shock séptico) según definiciones y criterios tanto de la Conferencia de Consenso Sepsis-2 como de la de Sepsis-3⁶.
- Posible origen nosocomial del proceso infeccioso.
- Artículos con baja potencia o muestra considerada limitada (escaso número de episodios de infección bacteriana/sepsis o de la variable dependiente elegida).
- Estudios de casos y controles, revisiones narrativas, informes de casos, editoriales, comentarios o puntos de vista, cartas al director, resúmenes de reuniones o congresos, así como presentaciones de carteles/posters.

GT-LATINFURG (grupo de estudio Latinoamericano para la mejora de la atención del paciente en los servicios de urgencias auspiciado por SEMES y FLAME); SUH: servicio de urgencias hospitalario; SRIS: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica; qSOFA: *quick Sepsis Related Organ Failure Assessment*. Elaboración propia.

Avance online de artículo en prensa

– AGREE II (*Advancing guideline development, reporting and evaluation in healthcare*)²⁸ se usó para la valoración de Guías de Práctica Clínica.

– GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*)²⁹ se usó para la evaluación de la certeza de la evidencia.

4. Finalmente, en la cuarta fase, el comité científico se reunió en distintas ocasiones para poner en común y analizar las distintas revisiones y las conclusiones de todas ellas, definiendo unas recomendaciones iniciales por los distintos grupos que analizaron cada pregunta PICO, para consensuarlas posteriormente entre todos los miembros del comité científico.

Dado que el tiempo de revisión y los resultados encontrados para cada pregunta PICO varió mucho, durante el año 2024 y hasta el 31 de julio de 2025 se fueron publicando las revisiones sistemáticas o artículos especiales de revisión narrativa de cada una de ellas. Además, para las 20 preguntas, se hizo una búsqueda complementaria desde la fecha de cierre de cada revisión hasta el 31 de julio de 2025 con la misma estrategia de búsqueda original. Estos nuevos resultados, cuando se encontraron, se unieron a la discusión y redacción de cada pregunta PICO cuando los miembros del comité científico lo consideraron relevante.

Como resultado final se redactó este manuscrito, revisado y aprobado por todos los miembros del comité científico y por el resto de autores (integrantes de los grupos de las preguntas). Finalmente, el DC ha sido revisado y discutido por el grupo de revisores internos que engloban a representantes de SEMES y de todas las sociedades de los países integrantes de FLAME, y por los expertos externos de otras sociedades científicas de urgencias y emergencias pertenecientes a otros países, y por expertos de reconocido prestigio independientes y de otras especialidades afines a la MUYE (Tabla suplementaria 1 <https://revistaemergencias.org/extra/5189.pdf>).

Preguntas PICO y recomendaciones

Pregunta PICO 1

En pacientes adultos con < 65 años de edad, ¿la escala qSOFA comparada con los criterios de SRIS, NEWS-2 y otras escalas/modelos (qSOFA-lactato, qSOFA-procalcitonina, qSOFA-suPAR, qSOFA-proADM, SRIS-procalcitonina, SRIS-lactato), es un mejor predictor de sepsis para la evaluación inicial?

Recomendación

Para pacientes adultos < 65 años no utilizar qSOFA como la única herramienta predictora de sepsis (tanto para el diagnóstico como para su pronóstico). Se debe sospechar sepsis (y por tanto activar el código sepsis y comenzar con el *bundle* de reconocimiento desde el triaje) en aquel paciente con sospecha o confirmación de infección que presente qSOFA ≥ 2 o SRIS ≥ 2 o NEWS-2 ≥ 5 (o 3 puntos en una variable). Además, para el diag-

nóstico de sepsis o infección grave, una PCT $\geq 0,51$ ng/mL refuerza la sospecha de infección bacteriana y un lactato ≥ 2 mmol/L de peor pronóstico.

Antecedentes

Tras la publicación en el año 2016 de las nuevas definiciones de Sepsis-3⁶, han ido creciendo las controversias iniciales existentes y se ha cuestionado la efectividad del qSOFA como regla útil para detectar a los pacientes con sospecha de sepsis en los SUH, así como de la sustitución de los criterios clásicos de sepsis^{1,3}. Desde entonces, se han publicado múltiples estudios (RS y RS-met análisis) que evalúan la capacidad de detección del paciente con sepsis del qSOFA y otras escalas y modelos³⁰⁻³⁵, como el SRIS¹¹ o la NEWS-2¹⁸.

Precisamente, la SSC 2021 recomienda no utilizar la escala qSOFA como única herramienta de detección de sepsis en comparación con otras escalas o criterios como son SRIS, NEWS o MEWS. Se trata de una “recomendación fuerte con evidencia de calidad moderada”¹.

El qSOFA en la Sepsis-3 se identificó como un predictor de mal pronóstico en pacientes con infección conocida o sospechada, pero no se realizó ningún análisis para respaldar su uso como herramienta de cribado^{6,13,14}. Además, ya las primeras RS-met análisis publicados demostraron que un qSOFA ≥ 2 era más específico pero menos sensible que cumplir dos de los cuatro criterios del SRIS para la identificación temprana de la disfunción orgánica inducida por la infección³⁰⁻³⁵. Solo el 25-27% de los pacientes con qSOFA ≥ 2 detectados en el SUH presentaban un proceso infeccioso^{1,3}.

Desde entonces, múltiples metanálisis han comparado la precisión del qSOFA y de los criterios del SRIS en la evaluación inicial del paciente con sospecha de infección^{3,30-35}, observándose resultados discrepantes que podrían estar relacionados con la heterogeneidad de las poblaciones estudiadas. En general, los resultados muestran una Se inferior del qSOFA (25-43%) respecto al SRIS (75-88%) en relación con el diagnóstico de sepsis provocada por infección, que podría condicionar una menor capacidad para la detección en los SUH de pacientes potencialmente graves^{3,30-35}. Por otro lado, en relación exclusivamente a la capacidad de pronosticar mortalidad a corto plazo, qSOFA tiene baja Se (60%) y una moderada Es (77%), mientras que el SRIS tiene una Se (88%) superior al qSOFA pero con una Es solo del 25%, lo que respaldaría su uso como cribaje para la detección de pacientes con posible sepsis y como indicación de inicio de tratamiento^{3,30-35}.

En realidad, ni SRIS ni qSOFA son las herramientas ideales para el SUH y ambas tienen sus limitaciones¹⁻³, como también las tienen la NEWS-2 o MEWS en relación a la capacidad predictiva de mortalidad^{3,19}.

En este escenario, muchos especialistas en MUYE han intentado buscar durante años una definición que consiga una Se y Es óptimas tanto para su detección precoz (diagnóstico), así como para estratificar el riesgo y mortalidad (pronóstico), las cuales permitan al clínico establecer una rápida actuación en los SUH^{2,3,10}. Las primeras definiciones (Sepsis-1 y Sepsis-2) condicionaban

Avance online de artículo en prensa

el diagnóstico a la presencia de una respuesta fisiológica ante distintas agresiones (SRIS) y la sospecha o presencia demostrada de una infección^{11,12}. Estas definiciones se confirmaron como bastante sensibles pero poco específicas, lo que justificó la necesidad de la aparición del consenso Sepsis-3¹³, en el que se estipulaba el daño orgánico como eje central de la nueva definición de sepsis y, por tanto, la probabilidad de que el paciente fuera a fallecer. En este sentido, hoy en día el uso de unas u otras escalas como definición de sepsis, o sus combinaciones es muy variable en los SUH y no hay un consenso claro^{3,36}. Así, en el año 2025, existe una gran polémica sobre qué criterios son los más indicados para definir y diagnosticar sepsis en los SUH en los países del entorno latinoamericano y europeo, lo que influye en la gran variabilidad existente y de los resultados obtenidos y estimados^{2,3,36}.

En esta búsqueda de unos nuevos criterios diagnósticos, se están estudiando distintas propuestas con variables fácilmente obtenibles en los SUH. Desde hace años se postulan combinaciones de las variables de las escalas que habitualmente se utilizan entre ellas (SRIS, qSOFA, NEWS-2, MEWS)^{19,37-40} o junto con los biomarcadores (BM) con resultados ya contrastados desde hace años (lactato y PCT)⁴¹⁻⁴⁷ y otros muy prometedores, aunque no disponibles habitualmente en los SUH (a la cabeza MR-proADM, suPAR, presepsina, Interleucinas 6 y 8)⁴⁸⁻⁵⁷.

Resumen de la evidencia encontrada

En la Tabla 5 se describen las características de las cinco RS-M^{39,58-61} incluidas en la evaluación de la pregunta PICO 1 que cumplían con los criterios expuestos anteriormente en la Tabla 4. Por otra parte, se han en-

Tabla 5. Características de las revisiones sistemáticas y metanálisis incluidos en la revisión de la pregunta PICO 1

Referencia	Diseño del artículo	Pacientes incluidos	Objetivo	Resultados	Conclusiones y comentarios de los autores
Jiang J, et al. 2018 [58]	RS-M con estudios prospectivos y retrospectivos	52.849	Comparar capacidad de predecir mortalidad entre qSOFA y SRIS.	qSOFA ≥ 2 tuvo RR combinado de 4,55 (IC 95%: 3,38-6,14). SRIS ≥ 2 un RR combinado de 2,75 (IC 95%: 1,96-3,86).	qSOFA ≥ 2 fue más específica, pero SRIS ≥ 2 más sensible. qSOFA y SRIS tienen limitaciones como herramientas únicas de estratificación del riesgo para pacientes con infecciones en el servicio de urgencias.
Ruan H, et al. 2022 [59]	RS-M con 16 estudios prospectivos	35.756	Comparar capacidad de predecir mortalidad intrahospitalaria entre qSOFA y SRIS.	Para qSOFA la Se fue 0,43 (IC 95%: 0,32-0,54) y Es de 0,89 (IC 95%: 0,84-0,93) y para SRIS de 0,8 (IC 95%: 0,73-0,86) y 0,39 (IC 95%: 0,3-0,5), respectivamente. El ABC-COR fue para qSOFA de 0,76 (IC 95%: 0,72-0,8) y para el SRIS de 0,67 (IC del 95%: 0,62-0,72).	qSOFA tenía una mayor especificidad, pero una menor sensibilidad en comparación con SRIS en la predicción de la mortalidad hospitalaria en los pacientes del SUH. Sin embargo, el uso de SRIS en el SUH no puede sustituirse por completo.
Wang C, et al. 2022 [60]	RS-M con 26 estudios prospectivos y retrospectivos	62.338	Comparar capacidad de predecir mortalidad entre qSOFA, SRIS y NEWS.	- qSOFA tuvo la Es más alta y la Se más baja: Es de 0,82 (IC 95%: 0,76-0,86) y Se de 0,46 (IC 95%: 0,39-0,53). - SRIS tuvo la Se más alta y la Es más baja: Se de 0,82 (IC 95%: 0,78-0,85) y Es de 0,24 (IC 95%: 0,19-0,29). - NEWS tuvo una Se y una Es intermedias: Se de 0,73 (IC 95%: 0,63-0,81) y Es de 0,52 (IC 95%: 0,39-0,65). - qSOFA mostró una mayor precisión pronóstica global que el SRIS y el NEWS al comparar las ABC-COR.	qSOFA mostró una mayor precisión pronóstica global que SRIS y NEWS. Pero, ningún sistema de puntuación tiene una Se y Es óptimas para predecir mortalidad en pacientes con sospecha de sepsis.
Svensden M, et al. 2023 [61]	RS con 5 estudios prospectivos y retrospectivos	8.944	Comparar capacidad de predecir sepsis entre qSOFA y SRIS.	SRIS mostró mayor Se (entre 56,4% y el 86,3%) que qSOFA, (entre 16,7% y el 48,6%) mientras que qSOFA mostró mayor Es (entre 89,1% y el 98%) que el SRIS (de 18,8% a 86,4%). El valor predictivo positivo de qSOFA fue superior, mientras que hubo una ligera desviación en el valor predictivo negativo entre qSOFA y SRIS.	qSOFA ≥ 2 fue más específica, pero SRIS ≥ 2 más sensible. qSOFA es la herramienta de cribado más adecuada para enfermería para la precisión pronóstica en la detección de sepsis en el SUH.
Chua WL, et al. 2024 [39]	RS-M con 10 estudios prospectivos y retrospectivos	52.474	Comparar capacidad de predecir sepsis y la mortalidad hospitalaria entre qSOFA, SRIS y NEWS.	Para predecir diagnóstico de sepsis: - qSOFA tuvo la Es más alta y la Se más baja: Es de 94 (IC 95%: 86-98) y Se 37 (IC 95%: 20-59). - SRIS tuvo la Se más alta y la Es más baja: Se de 70 (IC 95%: 49-85) y Es de 62 (IC 95%: 41-80). - NEWS tuvo una Se y una Es intermedias: Se de 58 (IC 95%: 47-68) y Es de 84 (IC 95%: 69-93). Para predecir mortalidad hospitalaria: Los resultados fueron similares para el resultado secundario de mortalidad hospitalaria.	Ningún sistema de puntuación de forma aislada tiene una Se y Es óptimas para predecir sepsis y su mortalidad.

RS: revisión sistemática; M: metanálisis; RR: riesgo relativo; IC 95%: intervalo de confianza al 95%; qSOFA: *quick Sepsis Related Organ Failure Assessment*; SRIS: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica; NEWS-2: *National Early Warning Score 2*; SUH: servicio de urgencias hospitalario; ABC-COR: área bajo la curva de la característica operativa del receptor; Se: sensibilidad; Es: especificidad.

Avance online de artículo en prensa

contrado otros estudios que cumplen los criterios de inclusión. Entre estos, Mellhammar *et al.*⁶³ publican que NEWS-2 obtiene mejor rendimiento que qSOFA para la detección de sepsis con disfunción orgánica y la mortalidad. Asimismo, Usman *et al.*⁶⁴ y Churpek *et al.*³⁵ confirman la superioridad del NEWS-2 sobre el qSOFA para el diagnóstico de sepsis y la mortalidad, respectivamente. En esta línea, Oduncu *et al.*⁴⁰ obtienen una mayor Se del SRIS, Es del qSOFA y un mayor rendimiento global del NEWS-2.

Otra RS-M recientemente publicada (pero que solo incluye parcialmente estudios con pacientes del SUH) por Moncada-Gutiérrez *et al.*⁴⁵ confirma que al añadir el lactato al qSOFA (LqSOFA) se mejora su capacidad predictiva de mortalidad hospitalaria, con un área bajo la curva de la característica operativa del receptor (ABC-COR) de 0,807 (IC 95%: 0,783-0,831) con Se de 61% (IC 95%: 60-63) y Es del 81% (IC 95%: 80-81). En este sentido, Shah *et al.*⁶⁵, en un estudio con 933 pacientes graves (mortalidad del 21% e ingreso en UCI del 56%), comprobaron que los pacientes con SRIS ≥ 2 y una PCT ≥ 2 ng/mL tenían de forma significativa una mayor mortalidad (32% vs 16%) y mayor tasa de ingresos en UCI (76% vs 47%) que los pacientes con SRIS ≥ 2 con PCT < 2 ng/mL ($p < 0,0001$). En el caso del qSOFA, aunque la tendencia fue la misma, no hubo diferencias significativas al añadir la PCT ≥ 2 ng/mL.

Dos estudios multicéntricos y prospectivos relevantes del grupo INFURG-SEMES que incluyeron 4.439 pacientes, con una mortalidad a 30 días del 10,3%, demostraron que al incorporar la PCT y el lactato se mejoraba el rendimiento de las escalas SRIS y qSOFA para el diagnóstico de infección bacteriana y bacteriemia, así como el pronóstico de mortalidad a 30 días. En primero de ellos⁴⁶, el modelo SRIS ≥ 2 más PCT $> 0,5$ ng/mL mejora el rendimiento diagnóstico de confirmación microbiológica y bacteriemia con un ABC-COR de 0,890 (IC 95%: 0,880-0,901) y Se 79% (IC 95%: 76-82) y Es 85% (84-87), mientras que el mejor resultado para predecir mortalidad se consigue al incorporar un lactato ≥ 2 mmol/L al qSOFA ≥ 2 , con un ABC-COR de 0,738 (IC 95%: 0,880-0,901) y Se 60% (IC 95%: 55-65) y Es 91% (90-92). El segundo estudio⁴⁷, obtiene resultados similares a los de Seymour *et al.*¹³ en el mismo artículo que validó el qSOFA donde se publicó que la mortalidad hospitalaria de los pacientes qSOFA = 1 con concentraciones de lactato sérico ≥ 2 mmol/L era similar a la de los pacientes con qSOFA ≥ 2 . De forma que qSOFA = 1 + lactato ≥ 2 mmol/L mejora significativamente el poder predictivo conseguido de forma individual por qSOFA = 1, con un ABC-COR de 0,66 (IC 95%: 0,63-0,69), Se 68 (IC 95%: 61-75) y Es 70 (IC 95%: 67-73) y llega a ser muy similar al de qSOFA ≥ 2 (ABC-COR 0,66 vs 0,69; Se 68 vs 51; Es 70 vs 85)⁴⁷.

Comentarios

Se han publicado distintas RS-M sobre la capacidad que tienen algunos BM de predecir el diagnóstico de sepsis de forma aislada que, en ocasiones, obtienen

rendimientos similares o superiores a las escalas qSOFA, SRIS o NEWS-2. Es el caso de la PCT^{66,67}, la presepsina^{53,57}, la MR-proADM⁵⁷, el suPAR⁵⁶ o el ancho de distribución de los monocitos (MDW)^{68,69}.

Además, recientemente se han publicado estudios con "BM emergentes" como el de Rafael-González *et al.*⁴⁹, donde la MR-proADM presenta una gran capacidad para predecir mala evolución clínica (progresión a SS o ingreso en UCI) y mortalidad a los 30 días mayor a la de PCT, lactato, PCR y las escalas clínicas qSOFA, SRIS, NEWS-2. El modelo combinado (MR-proADM $\geq 2,1$ nmol/L + NEWS-2 ≥ 5) mejora la predicción tanto de MR-proADM como de las escalas clínicas de forma significativa. Por su parte, Rubio *et al.*⁵⁵ concluyen que suPAR presenta una capacidad pronóstica de mortalidad a los 30 días superior al resto de BM y el modelo combinado qSOFA ≥ 2 con suPAR > 10 ng/mL mejora el poder predictivo de qSOFA.

Por todo lo comentado previamente, y de cara a un futuro cuando estos prometedores resultados se validen con más estudios (entre otros los orientados a los subgrupos de pacientes como los inmunodeprimidos que presentan más limitaciones), la estrategia más precisa para evaluar inicialmente al paciente con sospecha de sepsis será combinar las escalas de predicción rápida (qSOFA, SRIS, NEWS-2 y otras) con estos BM emergentes (presepsina^{53,57}, MR-proADM⁵⁷, el suPAR⁵⁶ o el MDW^{68,69}) lo que para PCT y lactato ya se ha demostrado en recientes RS-M al aumentar de forma significativa el rendimiento diagnóstico y pronóstico en el SUH e incluso en los SEM^{48,70}.

Pregunta PICO 2

En pacientes ≥ 65 años de edad, ¿la escala qSOFA comparada con los criterios de SRIS, NEWS-2 y otras escalas/modelos (qSOFA-lactato, qSOFA-procalcitonina, qSOFA-suPAR, qSOFA-proADM, SRIS-procalcitonina, SRIS-lactato), es un mejor predictor de sepsis para la evaluación inicial?

Recomendación

Para pacientes ≥ 65 años no se debe utilizar qSOFA como la única herramienta predictora de sepsis (tanto para el diagnóstico como para su pronóstico). Se debe sospechar sepsis (y por tanto activar el código sepsis y comenzar con el *bundle* de reconocimiento desde el triaje) en aquel paciente ≥ 65 años con sospecha o confirmación de infección que presente qSOFA ≥ 2 o SRIS ≥ 2 o NEWS-2 ≥ 4 (o 3 puntos en una variable), así como ≥ 1 puntos en la escala GYM⁷⁴. Además, para el diagnóstico de sepsis o infección grave, una PCT $\geq 0,51$ ng/mL refuerza la sospecha de infección bacteriana grave, y un lactato ≥ 2 mmol/L la de peor pronóstico.

Antecedentes

En relación con los pacientes ≥ 65 años no se han encontrado indicaciones específicas en las definiciones de Sepsis-3⁶, ni en la SSC 2021¹.

Avance online de artículo en prensa

Además de lo dicho en la pregunta PICO 1 sobre las limitaciones del qSOFA, se conoce que en los subgrupos de pacientes más frágiles como son los mayores de 65 años, dónde las manifestaciones clínicas pueden ser más confusas y el infradiagnóstico más acentuado^{71,72}, los rendimientos diagnósticos de sepsis del SRIS y de mortalidad del qSOFA son aún peores^{3,73}. El SRIS es aún menos específico de infección y se asume que los puntos de corte para el resto de adultos no sean los más adecuados en ancianos^{71,72}. Los signos clínicos de insuficiencia orgánica en ancianos se representan con aumento menos acusado de la frecuencia respiratoria, tiempo de llenado capilar prolongado, mala circulación periférica o diuresis baja o alteración del estado mental^{71,72}. Estos cambios fisiopatológicos, junto con la situación de inmunosenescencia, hacen que el reto de la detección y evaluación del paciente mayor con sospecha de sepsis sea un reto en ocasiones muy complicado^{3,71}.

Resumen de la evidencia encontrada

No se encontró ninguna RS que cumpliera los criterios de inclusión (Tabla 4) en relación con esta pregunta PICO. Sólo algunos estudios de cohortes proporcionan algunas publicaciones de resultados que no han sido validados adecuadamente.

Así, González del Castillo *et al.*⁷⁴ proponen una nueva escala (GYM: Escala del Coma de Glasgow < 15; taquipnea > 20 lpm; índice de Charlson de morbilidad ≥ 3) para predecir mortalidad a 30 días en pacientes con ≥ 75 años atendidos en el SUH con infección en un trabajo con 293 pacientes (13% mortalidad). En este, el SRIS ≥ 2 obtuvo un ABC-COR de 0,58 (IC 95%: 0,49-0,68) y la GYM un ABC-COR de 0,75 (IC 95%: 0,66-0,84). Posteriormente, el mismo grupo publicó otro estudio⁷⁵ que analizó la capacidad para predecir la mortalidad a los 30 días en pacientes mayores sin dependencia grave atendidos en urgencias por infección aguda. Los criterios SRIS ≥ 2 tuvieron una Se del 65% (IC 95%: 53-76) y una Es del 49% (IC 95%: 46-52), qSOFA ≥ 2 Se del 28% (IC 95%: 18-40) y una Es del 94% (IC 95%: 92-95), y GYM ≥ 1 tuvo una Se del 81% (IC 95%: 69-89) y una Es del 45% (IC 95%: 42-48). El ABC-COR fue de 0,73 (IC 95%: 0,66-0,79) para la GYM, de 0,69 (IC 95%: 0,61-0,76) para qSOFA y de 0,65 (IC 95%: 0,59-0,72) para el SRIS. Así, GYM ≥ 1 sería la más sensible y qSOFA ≥ 2 la más específica. A su vez, García-Lamberechts *et al.*⁷⁶, en un estudio multicéntrico relevante en 52 SUH españoles con 6.054 pacientes ≥ 65 años atendidos por procesos infecciosos con un 16,4% de mortalidad a los 30 días, encontraron que la escala NEWS tuvo una mejor estimación puntual, con ABC-COR (0,76; IC 95%: 0,72-0,81), que qSOFA (0,70; IC 95%: 0,65-0,75) y que GYM (0,72; IC 95%: 0,67-0,76) y no hubo diferencia entre qSOFA y GYM. El punto de corte GYM ≥ 1 destacó como el más sensible, mientras que qSOFA ≥ 2 presentó una alta Es. NEWS mostró la mayor capacidad predictiva de mortalidad a 30 días, donde NEWS ≥ 4 presentó una alta Se, mientras que NEWS ≥ 8 presentó una alta Es.

En relación al lactato, Del Portal *et al.*⁷⁷ concluyen que, en pacientes de edad ≥ 65 años con infecciones, un lactato ≥ 2 mmol/L se asocia linealmente con el riesgo relativo (RR) de mortalidad durante la hospitalización (RR = 1,9 a 3,6), y a los 30 días (RR = 1,7 a 2,6) en comparación con pacientes con lactato < 2,0 mmol/L. En esta línea, otro estudio multicéntrico con 739 enfermos de edad ≥ 75 años, Yañez *et al.*⁴³ muestran que la inclusión de la valoración del lactato a las escalas SRIS y qSOFA mejora la capacidad de estas para identificar pacientes ancianos atendidos por infección en riesgo de muerte a corto plazo. El ABC-COR para el SRIS ≥ 2 de 0,64 (IC 95%: 0,59-0,69) y de qSOFA ≥ 2 de 0,69 (IC 95%: 0,63-0,76) se incrementan al añadir el lactato a 0,705 (IC 95%: 0,65-0,76) y a 0,755 (IC 95%: 0,70-0,81), respectivamente. De forma que la Se del SRIS ≥ 2 (73,6%) y del qSOFA ≥ 2 (58,2%) aumentan significativamente a 89% (SRIS ≥ 2 + lactato ≥ 2) y 79,1% (qSOFA ≥ 2 + lactato ≥ 2). Pero, al añadir el índice de Charlson no tiene efecto⁴³.

Otros estudios con menor potencia, que no se pueden generalizar, han propuesto otros modelos como el modelo LIBPAS⁷⁸ (lactato > 4 mmol/l, Índice de Barthel ≤ 60 y PAS < 90 mmHg) que consigue ABC-ROC de 0,97 (IC 95%: 0,95-0,99) o el modelo INFURG-OLDER⁷⁹ que incluye otras variables como son la presencia de tumor sólido con metástasis, insuficiencia respiratoria, insuficiencia renal, hipotensión arterial y disminución del nivel de consciencia, con un ABC-COR de 0,78 (IC 95%: 0,72-0,84).

Julián-Jiménez *et al.*⁴⁴, publican que la MR-proADM presenta una capacidad pronóstica de mortalidad a los 30 días superior al resto de los BM (lactato, PCR, PCT, suPAR) y el modelo combinado qSOFA ≥ 2 con MR-proADM > 2,07 nmol/l mejora significativamente el poder predictivo de qSOFA, con un ABC-COR de 0,88 (IC 95%: 0,75-1), Se del 69% (IC 95%: 39-90) y Es del 97% (IC 95%: 92-99).

Comentarios

Por todo lo comentado previamente, en el paciente de edad ≥ 65 años se debería ser más flexible e incorporar otras herramientas de ayuda como pueden ser los BM o nuevas escalas para mejorar los resultados limitados de qSOFA, SRIS o NEWS-2. Es necesario validar con nuevas investigaciones los prometedores resultados de los trabajos referidos en este subgrupo de pacientes por ser más vulnerables y existir menos evidencia científica.

Pregunta PICO 3

¿El uso del lactato sanguíneo en comparación con su no utilización mejora la precisión de la predicción pronóstica y mala evolución clínica en el SUH?

Recomendación

Para todos los pacientes adultos con la sospecha o confirmación de infección grave y sepsis en el SUH se recomienda medir la concentración de lactato sanguíneo en la primera atención del paciente (triaje) y ser

Avance online de artículo en prensa

incluida esta determinación en el “perfil sepsis”. Además, para el diagnóstico de sepsis, un lactato ≥ 2 mmol/L predice un peor pronóstico.

Antecedentes

La SSC 2021 recomienda medir la concentración de lactato sérico en pacientes adultos con la sospecha de sepsis. Se trata de una “recomendación débil con evidencia de calidad baja”¹.

La asociación entre la concentración del lactato con la mortalidad intrahospitalaria y a corto plazo (30 días) en pacientes adultos con sospecha de infección y sepsis en los SUH está bien establecida desde hace años^{2,3,41}, como lo está en la UCI y otros servicios⁸⁰⁻⁸², por lo que forma parte de las recomendaciones internacionales en la inmensa mayoría de guías de práctica clínica (GPC) en la primera atención al paciente^{1,3,83} y de la definición de SS según los criterios de Sepsis-3^{6,14}. Aunque se ha sugerido que el lactato también se puede usar para detectar la presencia de sepsis en pacientes adultos con sospecha clínica (pero no confirmada), por sí solo no es lo suficientemente sensible ni específico para poder aceptar o descartar el diagnóstico^{1-3,41}.

Resumen de la evidencia encontrada

Alshikh *et al.*⁸⁴, en una RS con 25 estudios (6 de pacientes con sepsis), sugieren que incluso una concentración moderadamente elevada de lactato sérico puede predecir un desenlace grave en pacientes evaluados en el SUH que padecen diferentes enfermedades. Por lo tanto, la determinación temprana (en la primera atención) y periódica del valor del lactato sérico es necesaria y debe convertirse en parte de los análisis de rutina en el SUH para predecir y elegir terapias que podrían beneficiar a los pacientes gravemente enfermos, entre ellos los que se sospecha o confirma sepsis.

Otros estudios multicéntricos ya comentados en la pregunta PICO 1^{46,47}, revisiones⁴¹ y RS^{48,85} han demostrado como el lactato, en combinación con otros BM y qSOFA, aumenta el rendimiento de la predicción de mortalidad y mala evolución clínica. Y, que todos aquellos pacientes con un lactato ≥ 2 mmol/L, por el aumento del RR de mortalidad y evolución a SS, deberían ser evaluados y tratados de forma precoz en el SUH y no ser dados de alta^{2,3,41}. En pacientes de edad ≥ 65 años⁷⁷, así como en aquellos que no presentan una PAS ≤ 100 mmHg^{41,86}, se debería seguir el mismo criterio.

Comentarios

La SSC 2021 refiere que como es posible que el lactato sanguíneo no esté disponible en entornos con recursos limitados, se trata de una “recomendación débil a favor del uso de lactato sérico como prueba complementaria”¹. En opinión de los autores, este hecho no debe ser una limitación para su recomendación, sino que la propia recomendación debería servir para que todos los SUH que no dispongan de esta prueba la incorporen a su cartera de servicios^{2,3}. De forma que se incluya tanto en la primera valoración del paciente con sospecha de sepsis como para su monitorización en el

propio SUH o en otros servicios (UCI, planta de hospitalización, etc.)^{2,3}, y se recuerda la importancia de la adecuada toma y procesamiento de la muestra.

Pregunta PICO 4

¿El uso de la procalcitonina en comparación con su no utilización mejora la precisión de la predicción diagnóstica de infección bacteriana en los SUH?

Recomendación

Para los pacientes adultos con la sospecha o confirmación de infección grave y sepsis en el SUH se recomienda medir la PCT sérica en la primera atención del paciente (triaje) e incluir esta en el “perfil sepsis” de la analítica. Además, una PCT $\geq 0,25$ ng/mL refuerza la sospecha de infección bacteriana.

Antecedentes

La administración precoz y adecuada del tratamiento antibiótico (AB) y la toma inmediata de otras decisiones diagnóstico-terapéuticas repercuten directamente en la supervivencia de los enfermos con infección bacteriana grave¹⁻³.

En su recomendación número 16 la SSC 2021 sugiere no usar la PCT junto con la evaluación clínica para decidir cuándo comenzar con los antimicrobianos, en comparación con la evaluación clínica sola. Se trata de una “recomendación débil con evidencia de calidad muy baja”¹. Pero, por otro lado, llama la atención que en la recomendación 31 la SSC 2021 para adultos con un diagnóstico inicial de sepsis o SS, donde se ha realizado control del foco adecuado, sí se sugiere usar la PCT junto con la evaluación clínica para decidir cuándo suspender los AB en comparación con la evaluación clínica sola. En este caso se trata de una “recomendación débil con evidencia de calidad baja”¹. Las referencias citadas en la SSC 2021 para reforzar la recomendación número 16 no son de estudios con pacientes de los SUH¹, por lo que ninguna cumple los criterios de la Tabla 4. Además, uno de los argumentos que señalan sus autores para no sugerir utilizar la PCT como herramienta de ayuda a la evaluación clínica vuelve a ser: “sin un beneficio aparente, costos desconocidos y disponibilidad limitada en algunos entornos”. Al final, la SSC 2021 emitió una “recomendación débil con evidencia de calidad muy baja” contra el uso de PCT para guiar el inicio de AB además de la evaluación clínica¹. Por el contrario, la evidencia de los estudios realizados en los últimos 20 años en los SUH sí ha sido favorable a utilizar la PCT como una herramienta de ayuda a la evaluación clínica, juicio clínico y resto de pruebas complementarias, sobre todo en subgrupos de pacientes más frágiles y vulnerables, como los mayores de 65 años^{2,3,41,46,66,87}.

Resumen de la evidencia encontrada

En este escenario, el GT-LATINFURG acaba de publicar una RS que analiza la precisión diagnóstica de la PCT para la infección bacteriana⁸⁷. Su objetivo principal

Avance online de artículo en prensa

es investigar la precisión diagnóstica de la PCT para predecir infección bacteriana en los pacientes adultos atendidos con sospecha clínica de infección en el SUH, así como analizar si los distintos estudios logran identificar un valor específico de PCT como el más relevante desde el punto de vista diagnóstico de decisión clínica que pueda recomendarse para la toma de decisiones en los SUH⁸⁷. En la RS se identificaron un total 21 estudios (con 10.333 pacientes, 4.856 con infecciones bacterianas, 47%) que cumplieran los criterios de inclusión. Ocho estudios fueron calificados de calidad alta, 9 moderada y 4 baja. El ABC-COR de todos los estudios se sitúa desde 0,68 (IC 95%: 0,61-0,72) hasta 0,99 (IC 95%: 0,98-1). El valor de PCT 0,2-0,3 ng/ml es el más utilizado y propuesto hasta en doce de los trabajos que se incluyen en esta revisión cuyo rendimiento medio estimado es de un ABC-COR de 0,79. Si solo se tiene en cuenta los resultados de los 5 estudios de alta calidad que utilizan un punto de corte 0,2-0,3 ng/ml de PCT, el resultado medio estimado del ABC-COR es 0,78 con Se del 69% y Es del 76%. Esta RS muestra que la PCT tiene una precisión diagnóstica de infección considerable y representa una herramienta útil para sospechar etiología bacteriana en pacientes atendidos en los SUH por procesos infecciosos comunitarios. Además, el punto de decisión de PCT > 0,25 (0,2-0,3) ng/ml se ha posicionado como el más adecuado, estudiado y validado, siempre de forma combinada con el juicio clínico y otras variables independientes del proceso y del paciente. De esta forma, facilitaría la toma de decisión de indicación de obtención de HC, otros estudios microbiológicos y la estrategia diagnóstico-terapéutica (como la indicación de administrar antimicrobianos)⁸⁷.

Tras la edición de la anterior RS⁸⁷ hay otros estudios que cumplen los criterios de la Tabla 4, aunque sí algunos que pueden reforzar sus resultados y conclusiones. Zaki *et al.*⁸⁸ destacan que la PCT ofrece una precisión moderada en el diagnóstico de sepsis y de su gravedad y resaltan su rapidez y precisión para distinguir entre infecciones virales y bacterianas. Por otro lado, en otra RS, Chuang *et al.*⁶⁷ concluyen que si bien la PCT tiene un rendimiento superior al de la PCR para el diagnóstico de sepsis con ABC de 0,74 (IC 95%: 0,62-0,84) y con un punto de corte > 0,54 ng/ml tiene una Se del 70% y Es del 67%, su capacidad de discriminación es limitada, lo que pone de relieve la necesidad de herramientas adicionales para mejorar el diagnóstico de la sepsis. En cualquier caso, es importante señalar que la PCR no puede sustituir a la PCT para el diagnóstico de infección bacteriana.

Comentarios

En opinión de los autores, y con la evidencia científica actual originada en los SUH, la recomendación de utilizar la PCT como herramienta de ayuda en la valoración inicial de los pacientes con sospecha de infección bacteriana grave y sepsis debería servir para que todos los SUH que no dispongan de esta prueba valoraran ponerla a disponibilidad de los médicos de urgencias^{2,3,41}. De esta forma, puede incluirse tanto en la pri-

mera valoración del paciente con sospecha de sepsis como para su monitorización en el propio SUH o en otros servicios (UCI, planta de hospitalización, etc.)^{2,3}.

No obstante, se deben tener en cuenta que existen situaciones donde pueden existir falsos negativos (como en fases precoces de la infección, algunos microorganismos, infecciones localizadas, etc.) y falsos positivos como en aquellas que causan un SRIS de origen no infeccioso (traumatismos graves, quemaduras, paludismo, grandes cirugías, *shock* o algunas formas de cáncer, entre otras).

En un futuro es posible que otros BM^{53,56,57} o modelos que utilicen varios BM^{41,48,89}, que hoy en día no están disponibles en los SUH, puedan ofrecer un mejor rendimiento que la PCT. Pero hasta que no se validen y se demuestre su eficiencia, no pueden ser recomendados de forma generalizada.

Pregunta PICO 5

En pacientes con el diagnóstico clínico de infección y con sospecha de presentar bacteriemia, ¿el uso de la procalcitonina en comparación con su no utilización mejora la precisión de la predicción diagnóstica de bacteriemia en los hemocultivos extraídos en los SUH?

Recomendación

Para los pacientes adultos con el diagnóstico clínico de infección y sospecha de presentar bacteriemia en el SUH se recomienda medir la concentración de PCT sérica. Además, una PCT $\geq 0,51$ ng/mL refuerza la sospecha de infección bacteriana con bacteriemia concomitante.

Antecedentes

La mortalidad a 30 días de los pacientes con bacteriemia es 2-3 veces mayor que el resto de enfermos con el mismo proceso. Por ello, la administración precoz y adecuada del tratamiento AB y la toma inmediata de otras decisiones diagnóstico-terapéuticas repercuten directamente en la supervivencia de estos y en ellos se asume la condición de infección bacteriana grave¹⁻³.

Como ya se comentó en la pregunta PICO 4, la SSC 2021 sugiere no usar la PCT junto con la evaluación clínica para decidir cuándo comenzar con los AB, en comparación con la evaluación clínica sola. Se trata de una "recomendación débil con evidencia de calidad muy baja"¹. Por el contrario, los estudios realizados en los últimos años en los SUH son favorables a utilizar la PCT como una herramienta de ayuda para predecir la existencia de bacteriemia junto con la evaluación clínica, juicio clínico y resto de pruebas complementarias^{2,3,41,46,90,91}.

Resumen de la evidencia encontrada

Recientemente, el GT-LATINFURG ha publicado una RS que analiza la precisión diagnóstica de la PCT para predecir bacteriemia verdadera en los pacientes adultos atendidos con sospecha clínica de infección en el SUH, así como identificar un valor específico de PCT como el más relevante desde el punto de vista diagnóstico de

Avance online de artículo en prensa

decisión clínica que pueda recomendarse para la toma de decisiones⁹².

En la RS se identificaron un total 20 estudios (con 18.120 HC procesados con 2.877 bacteriemias, 15,88%) que cumplían los criterios de inclusión (Tabla 4). Diez estudios fueron calificados de calidad alta, 9 moderada y 1 baja. El ABC-COR de todos los estudios se sitúa desde 0,68 (IC 95%: 0,59-0,77) hasta 0,98 (IC 95%: 0,97-0,99). El valor de PCT > 0,5 ng/ml es el más utilizado y propuesto hasta en diez de estos trabajos, cuyo rendimiento medio estimado es de un ABC-COR de 0,83 (IC 95%: 0,80-0,87). Si solo se tienen en cuenta los resultados de los 6 estudios de alta calidad que utilizan un punto de corte > 0,5 ng/ml de PCT, la media del ABC-COR es de 0,89 (IC 95%: 0,85-0,92) con Se del 77,6% (IC 95%: 72-83) y Es del 78% (IC 95%: 73-84). Esta RS muestra que la PCT tiene una precisión diagnóstica de bacteriemia considerable y representa una herramienta útil para la estratificación del riesgo. Además, el PC > 0,5 ng/ml es el más adecuado, estudiado y validado para predecir bacteriemia siempre de forma combinada con el juicio clínico y otras variables independientes del proceso y del paciente. En particular, una PCT < 0,5 ng/ml se puede utilizar para descartar, razonablemente, bacteriemia. De esta forma, facilitaría la indicación de obtención de HC y la estrategia diagnóstica-terapéutica.

Tras la edición de la anterior RS⁹² no ha habido otras publicaciones que cumplieran los criterios de la Tabla 4, aunque sí algunos que pueden reforzar sus resultados y conclusiones. En realidad, muestran a la PCT como el BM con mayor rendimiento de predicción de bacteriemia en el SUH por encima de la PCR, presepsina, suPAR o MR-proADM. No obstante, al utilizarse conjuntamente la PCT con la presepsina o la MR-proADM se aumenta la capacidad de cada una de ellas de forma individual^{41,90,93,94}.

Comentarios

En opinión de los autores y con la evidencia científica actual originada en los SUH, la propia recomendación de utilizar la PCT como herramienta de ayuda en la predicción de bacteriemia está justificada. Además, junto con otros BM o como una de las variables incluidas en los modelos predictivos de bacteriemia puede ayudar a optimizar la solicitud de los hemocultivos en los SUH^{3,90,92}.

Pregunta PICO 6

En pacientes con el diagnóstico clínico de infección y con sospecha de presentar bacteriemia, ¿el uso de otros modelos predictivos en comparación con la escala/modelo de Shapiro mejora la capacidad de predicción de bacteriemia de los hemocultivos extraídos en los SUH?

Recomendación

Para los pacientes adultos con el diagnóstico clínico de infección y sospecha de presentar bacteriemia en el

SUH, se recomienda utilizar los modelos de predicción de bacteriemia (MPB) 5MPB-Toledo y MPB-INFURG-SEMES. Así, una puntuación ≥ 5 tras aplicar tanto el 5MPB-Toledo, como el MPB-INFURG-SEMES refuerza de forma evidente la sospecha de infección bacteriana con bacteriemia concomitante.

Antecedentes

Las indicaciones sobre cuándo debemos obtener HC en el SUH y su rentabilidad son aún controvertidas hoy en día. La sospecha y confirmación de la bacteriemia tiene un relevante significado diagnóstico, pronóstico y obliga a cambiar algunas de las decisiones más importantes a tomar de forma inmediata en el SUH. Entre otras, indicar el alta o ingreso, extraer HC y administrar el antimicrobiano adecuado y precoz^{1-3,91}. Además, los HC también se obtienen en el SUH como garantía de continuidad asistencial, ya que del conocimiento de sus resultados dependerá el manejo y evolución del paciente en su destino final¹⁻³.

Por todo ello, encontrar un modelo predictivo de bacteriemia eficaz y aplicable en todos los SUH que evite altas improcedentes e ingresos innecesarios es el objetivo de muchos autores^{91,92,96,97}. Estos modelos o escalas combinan distintas variables clínicas, epidemiológicas y analíticas, que incluyen con frecuencia los biomarcadores de respuesta inflamatoria e infección, ya que aumentan significativamente su poder predictivo^{91,92,96,97}. Hasta hace unos años, el conocido modelo predictivo de bacteriemia de Shapiro *et al.*⁹⁵ ha sido la referencia para los SUH en todo el mundo^{91,92}.

Resumen de la evidencia encontrada

El GT-LATINFURG ha publicado una RS⁹⁸ para conocer y comparar la capacidad para predecir bacteriemia en los SUH de los distintos modelos predictivos publicados desde el año 2008 (publicación del modelo de Shapiro *et al.*⁹⁵), así como analizar si estos logran identificar subgrupos de pacientes con riesgo con prevalencia de bacteriemia alta/muy alta y baja/muy baja o puntos de decisión clínica relevantes que puedan recomendarse para la toma de decisiones en los SUH.

En la RS⁹⁸ se identificaron un total 20 estudios (con 33.182 HC procesados y 5.074 bacteriemias, 15,3%) que cumplían los criterios de inclusión (Tabla 4). Once estudios fueron calificados de calidad alta, 7 moderada y 2 baja. El ABC-COR conseguida por el modelo de Shapiro *et al.* varía de 0,71 a 0,83, con Se hasta del 98% y Es del 26% al 69%. Para los tres modelos que tienen validación interna y externa y una buena calidad metodológica el modelo de Lee *et al.*⁹⁹ consigue un ABC-COR de 0,81 con Se del 68% y Es del 81%, el modelo 5MPB-Toledo⁹⁶ consigue un ABC-COR entre 0,906 (IC 95%: 0,881-0,931), y 0,946 (IC 95%: 0,933-0,960), y el MPB-INFURG-SEMES⁹⁷ obtiene una ABC-COR de 0,924 (0,914-0,934) con una Se del 96% (IC 95%: 94-97) y Es del 76% (IC 95%: 74-78). El modelo de Lee *et al.*⁹⁹ fue diseñado y validado solo en los pacientes con neumonía, mientras que los modelos

Avance online de artículo en prensa

Tabla 6. Recomendaciones generales para la obtención de hemocultivos en los pacientes con infección grave en los servicios de urgencias hospitalarios

Herramientas de ayuda	Situación clínica			
	No Sepsis*	Sepsis probable**	Sepsis confirmada***	Shock presente****
Procalcitonina < 0,1 ng/ml	No	No ²	Sí ¹	Sí ¹
Procalcitonina 0,1-0,5 ng/ml	Valorar individualmente ^{2,3}	Valorar individualmente ^{2,3}	Sí ¹	Sí ¹
Procalcitonina > 0,5 ng/ml	Sí ¹	Sí ¹	Sí ¹	Sí ¹
Puntuación ≥ 5 del SMPB-Toledo	Sí ¹	Sí ¹	Sí ¹	Sí ¹
Puntuación ≥ 5 del MPB-INFURG-SEMES	Sí ¹	Sí ¹	Sí ¹	Sí ¹

SMPB-Toledo: Modelo de predicción de bacteriemia de Toledo. MPB-INFURG-SEMES: Modelo de predicción de bacteriemia de INFURG-SEMES (Referencias 96 y 97, respectivamente).

*Sin criterios de sepsis (tanto clásicos Sepsis-1 con dos o más de los criterios de SRIS (Referencia 11), como de Sepsis-3 con dos-tres criterios de qSOFA) (Referencia 6).

**En los casos donde la sospecha de sepsis es probable tras la evaluación exhaustiva y no hay otra sospecha diagnóstica alternativa.

***En los casos de infección demostrada donde se cumplen los criterios de Sepsis-2 o Sepsis-3.

****En los casos de infección demostrada donde se cumplen los criterios de Shock Séptico.

¹En la primera hora (lo antes posible): junto con el resto de medidas del “paquete de medidas tras el reconocimiento o triaje” que son obtener el perfil sepsis (lactato-procalcitonina), obtener hemocultivos, administrar antibióterapia, fluidoterapia, vasopresores si indicados, identificación y control del foco.

²En los casos donde la sospecha de sepsis es solo una posibilidad tras la evaluación exhaustiva y no hay otra sospecha diagnóstica alternativa confirmada o sospechada razonablemente, antes de obtener HC y administrar el antibiótico debe intensificarse y buscarse de forma activa, con todos los medios disponibles en los SUH, otros diagnósticos. Solo entonces, si no hay otro posible diagnóstico y la sepsis sigue siendo posible, se recomienda administrar la antibióterapia y valorar extraer HC en las tres primeras horas, para evitar una posible progresión a shock séptico, valorando la situación y características del paciente de forma individualizada.

³Valorar posibles falsos positivos, inicio de agresión bacteriana < 6 horas, toma previa de antibióticos en las 72 horas previas, foco de infección localizada, tipo de proceso infeccioso y situación basal, epidemiología del paciente (neutropenia, inmunodepresión).

Adaptada de referencia 102.

SMPB-Toledo⁹⁶ y el MPB-INFURG-SEMES⁹⁷ han sido diseñados y validados en distintos procesos infecciosos y subgrupos de pacientes⁹⁸.

Tras la publicación de la anterior RS⁹⁸ no ha habido estudios que cumplieran los criterios de la Tabla 4, aunque sí algunos que pueden reforzar sus resultados y conclusiones. Kaal *et al.*¹⁰⁰ elaboran un modelo predictivo donde destacan el peso de la PCT, como ocurre en los modelos SMPB-Toledo⁹⁶ y MPB-INFURG-SEMES⁹⁷. Y una reciente RS¹⁰¹ muestra como la existencia de escalofríos (una de las variables del MPB-INFURG-SEMES⁹⁷) es muy específica (87%; IC 95%: 83-90) pero muy poco sensible (37%; IC 95%: 29-45), por lo que no se pueden tomar decisiones solo con esta variable.

Comentarios

En la actualidad, los modelos SMPB-Toledo y MPB-INFURG-SEMES representan herramientas útiles para la estratificación del riesgo real de bacteriemia en los pacientes atendidos en los SUH por los distintos procesos infecciosos. Ambos utilizan variables fáciles de obtener en la primera valoración del paciente. En cualquier caso, el uso e interpretación de estos modelos de predicción debe realizarse siempre de forma combinada con el juicio clínico y otras variables independientes del proceso y del paciente. De esta forma facilitan la toma de decisión de obtención de HC y la estrategia diagnóstico-terapéutica⁹⁸.

Pregunta PICO 7

¿A qué pacientes se les debería extraer hemocultivos en el SUH, por el impacto que un aislamiento microbiológico representaría para su pronóstico, evolución y mortalidad?

Recomendación

Para los pacientes adultos con la sospecha o confirmación de infección grave y sepsis en el SUH se recomienda obtener HC de forma inmediata en distintas situaciones recogidas en las Tablas 6, 7 y 8 y en particular: siempre que se confirme el diagnóstico de sepsis o SS, la concentración de PCT sea > 0,5 ng/ml o se obtenga una puntuación ≥ 5 al aplicar tanto el SMPB-Toledo como el MPB-INFURG-SEMES.

Antecedentes

Las guías de la SSC 2021 recomiendan obtener muestras para cultivo, incluyendo HC, antes de iniciar el tratamiento con antimicrobianos en aquellos pacientes con sospecha de sepsis o SS, si esta extracción en el SUH no origina un retraso sustancial en el inicio del mismo (inferior a 45 minutos)¹, en la misma línea que la mayoría de recomendaciones internacionales^{2,3,83}.

Pero, en el escenario ya comentado en los antecedentes de las preguntas PICO 5 y 6, no está claramente establecido ni consensado a qué pacientes se les debería extraer HC en el SUH, por el impacto que un aislamiento microbiológico representaría para su pronóstico, evolución y mortalidad³. En este sentido, en aquellos enfermos con bacteriemia procedente del SUH se ha cifrado una mortalidad entre 10-30% (doble o triple que el resto de pacientes con el mismo proceso pero sin bacteriemia)^{1-3,102,103}. Esta se relaciona con la gravedad de la situación clínica, el tipo de foco primario y las características de los pacientes (edad, comorbilidad o situaciones particulares, entre otros)^{3,102}. La identificación desde los SUH de los pacientes con riesgo de bacteriemia es crucial: una bacteriemia no tratada puede evolucionar a estadios más graves como el SS y aumentar la mortalidad del enfermo. En esta situación, el inicio inmediato de un tratamiento AB empírico adecuado se asocia a un mejor pronóstico^{3,102,104}.

Avance online de artículo en prensa

Tabla 7. Recomendaciones específicas para la obtención de hemocultivos según el tipo de proceso infeccioso en el servicio de urgencias

En todos los procesos infecciosos cuando se confirme la existencia de criterios de sepsis* (independientemente del proceso)

En la neumonía adquirida en la comunidad "grave": en aquellas donde se indique hospitalización o requieran tratamiento empírico para *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) o *Pseudomonas aeruginosa*, así como aquellos que han presentado infecciones previas por estos patógenos u hospitalización en los últimos 90 días o bien otros factores de riesgo para patógenos resistentes.

Infección del tracto urinario: en las PNA (no en ITUs bajas), así como en pacientes con insuficiencia renal, inmunodepresión, en hemodiálisis o con factores de riesgo para patógenos resistentes.

Infección de piel y partes blandas: en el caso de celulitis si el paciente tiene comorbilidad, inmunodepresión o factores de riesgo para patógenos resistentes y en otras situaciones que indiquen su ingreso hospitalario (por ejemplo pacientes mayores). Además, en todos los casos de sospecha o confirmación de piodermitis, infecciones profundas o necrosantes.

En el caso de: colangitis, abscesos hepáticos, meningitis, discitis, abscesos epidurales, artritis séptica o infecciones endovasculares (en los que se obtendrán 3 parejas de HC).

*Criterios de sepsis (tanto clásicos Sepsis-1 con dos o más de los criterios de SRIS: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, como de Sepsis-3 con dos-tres criterios de qSOFA: *Quick Sequential Organ Failure Assessment*). Referencias 6,11,12.

NAC: neumonía adquirida en la comunidad; PNA: pielonefritis aguda; ITU: infección del tracto urinario.

Adaptada de referencia 102 y de Fabre V, et al. Does This Patient Need Blood Cultures? A Scoping Review of Indications for Blood Cultures in Adult Nonneutropenic Inpatients. Clin Infect Dis. 2020;71:1339-1347.

Resumen de la evidencia encontrada

Recientemente, el GT-LATINFURG ha publicado un artículo especial de revisión y opinión¹⁰² cuyo objetivo principal es poner de manifiesto la relevancia de las evidencias científicas publicadas, intentar aclarar las controversias existentes actuales y valorar cuál es la población adulta diana que obtendría mayor beneficio de la extracción de HC en pacientes adultos atendidos en los SUH con sospecha de sepsis o infección grave. En este caso, se entiende por beneficio, además de obtener como resultado la confirmación microbiológica de una bacteriemia, el impacto que dicho resultado tendría en términos de resultados en salud y evolución (pronóstico, mortalidad, ingreso en la UCI, duración de la estancia hospitalaria, adecuación del tratamiento antimicrobiano y costes sanitarios). Y, tras ello, elaborar distintas recomendaciones consensuadas sobre la indicación de obtener HC en los SUH. Esta revisión¹⁰² se ha realizado en tres fases según lo indicado en la fase 3ª del apartado de metodología.

A partir del análisis de la evidencia acumulada en esta revisión sobre la capacidad de las nuevas herramientas propuestas para predecir bacteriemia^{92,98} y el rendimiento conseguido de la extracción de HC en los SUH, en la Tabla 6 se proponen unas recomendaciones generales para la obtención de HC en los pacientes con infección grave y sepsis en los SUH¹⁰². Por su parte, en la Tabla 7 se incluyen unas recomendaciones específicas para la obtención de HC según el tipo de proceso infeccioso en el SUH¹⁰². Y, dado que la capacidad predictiva de los MPB en poblaciones generales podría no ser aplicable de manera uniforme en ciertos subgrupos de pacientes, lo que requiere un análisis futuro más deta-

llado según estas características específicas, en la Tabla 8 se muestra la utilidad de los distintos MPB para la obtención de HC en determinados subgrupos de pacientes en el SUH^{98,102,105}.

Tras la publicación de la revisión¹⁰² no se han publicado otras RS ni estudios que cumplieran los criterios de la Tabla 4, aunque sí algunos que pueden reforzar sus resultados y conclusiones como el de Muelas et al.¹⁰⁵ que valida la utilidad del MPB-INFURG-SEMES en pacientes con tumor sólido con y sin neutropenia.

Comentarios

No se dispone de una evidencia rotunda y completa en el ámbito de los SUH acerca de cuál es la población o el perfil de paciente que podría tener un mayor beneficio en términos de impacto en resultados clínicos de la decisión de extraer HC ante la sospecha de sepsis o infección grave. Pero, teniendo en cuenta la relevancia de esta decisión y los resultados de esta revisión, se podría recomendar la obtención de HC de forma inmediata en distintas situaciones que se especifican y detallan en las Tablas 6, 7 y 8. Y de forma explícita, cuando se pueda confirmar el diagnóstico de sepsis o SS, o la concentración de PCT sea $> 0,5$ ng/ml o bien se obtenga una puntuación ≥ 5 al aplicar tanto el 5MPB-Toledo, como el MPB-INFURG-SEMES.

Pregunta PICO 8

¿El uso de técnicas moleculares de diagnóstico microbiológico (TMDM) asociadas a la extracción de hemocultivos es más eficaz y seguro?

Tabla 8. Utilidad de los distintos modelos predictivos de bacteriemia para la obtención de hemocultivos en determinados subgrupos de pacientes en el servicio de urgencias

En pacientes mayores de 65 años: 5MPB-Toledo (referencia 98) y MPB-INFURG-SEMES (referencia 98).

Comentario: aunque el rendimiento es algo menor, es considerado muy bueno y aplicable para ambos modelos.

En pacientes con neoplasia sólida: MPB-INFURG-SEMES (referencias 98,105).

Comentario: rendimiento muy bueno para pacientes con neoplasia sólida con y sin metástasis y también en aquellos con neutropenia tras quimioterapia.

En pacientes con inmunodepresión: 5MPB-Toledo (Referencia 98).

MPB: modelo predictivo de bacteriemia.

Nota: en el caso de neutropenia e inmunodepresión se debe valorar de forma individual la obtención de hemocultivos según la gravedad de estas utilizando los MPB como herramientas de ayuda para tomar la decisión.

Adaptada de referencia 102.

Avance online de artículo en prensa

Recomendación

Se recomienda para los pacientes adultos con el diagnóstico clínico de infección y sospecha de presentar bacteriemia y sepsis en el SUH, de forma complementaria a la obtención de los HC y otros estudios microbiológicos, disponer de las TMDM como herramientas de ayuda para mejorar el diagnóstico microbiológico y el manejo del paciente.

Antecedentes

En la estrategia de búsqueda para contestar a esta pregunta PICO, se buscaron en relación a los términos "eficacia y seguridad" los siguientes desenlaces: disminución de la mortalidad, mejora de la curación clínica, mejora de la erradicación microbiológica y disminución de ingreso en UCI, de la estancia media, del número de días de tratamiento AB y complicaciones en el ingreso.

Desde hace más de una década se han publicado distintas RS y RS-M que han analizado distintas TMDM comparándolas fundamentalmente con los HC en relación a su eficacia, seguridad y coste-efectividad¹⁰⁶⁻¹⁰⁸. Pero solo algunos de los estudios incluidos en ellas se han realizado con pacientes y muestras específicas procedentes del SUH¹⁰⁶⁻¹⁰⁸. Timbrook *et al.*¹⁰⁶, en una RS-M con 31 estudios y 5.920 muestras, comparan la técnica FilmArray que usa un sistema automatizado de reacción en cadena de la polimerasa (RCP) como plataforma de diagnóstico rápido para identificar múltiples patógenos (bacterias, virus, levaduras) en una sola prueba en aproximadamente una hora, utilizando cartuchos sellados y paneles sindrómicos para analizar la muestra. Los resultados mostraron que el uso de TMDM se asoció con una disminución significativa en la mortalidad (OR de 0,66; IC 95%: 0,54-0,80), una reducción en la estancia media de 2,48 días, y una mejora en la adecuación terapéutica con un tiempo más corto hasta el tratamiento eficaz (al reducirse este en 5,03 horas). Antón-Vázquez *et al.*¹⁰⁷, en una RS que incluyó 1.638 pacientes del SUH, planta de hospitalización y UCI compararon la eficacia de las TMDM (FilmArray, Septifast, Genexpert y LAMP) con los HC en pacientes con sepsis. Los resultados revelaron que las TMDM, en el análisis de subgrupos de ECA con 564 participantes y una evidencia de baja certeza, podrían mejorar el tiempo hasta la administración del antibiótico adecuado, reduciendo el tiempo hasta el tratamiento adecuado en comparación con el estándar de atención con una diferencia de medias de 17,29 horas (IC 95%: 10,47-45,05). Y, por otro lado, no se observaron diferencias significativas en la mortalidad ni en la estancia media entre los grupos. Peri *et al.*¹⁰⁸, en otra RS-M aunque con menos casos (617), confirmó que las TMDM (incluida FilmArray) acortaba el tiempo de detección del microorganismo y del mecanismo de resistencia que pudiera tener.

Por otra parte, la SSC 2021 recomienda obtener muestras para cultivos, incluyendo HC, antes de iniciar el tratamiento con antimicrobianos en aquellos pacientes con sospecha de sepsis o SS, pero no se refiere explícitamente a las TMDM¹.

Resumen de la evidencia encontrada

En la Tabla 9 se describen algunas características de los estudios seleccionados teniendo en cuenta su gran heterogeneidad (respecto a la TMDM empleada, tipo de estudio, sesgos, etc.)¹⁰⁹⁻¹¹⁵. Según lo mostrado en la Tabla 9 se podría decir que:

1. El rendimiento y Se de las TMDM en comparación con los HC varía en los estudios proporcionados pero, en algunos casos, las TMDM muestran una sensibilidad comparable o incluso superior. La combinación de ambas técnicas en algunos estudios mejora la rentabilidad diagnóstica, especialmente en la detección temprana de patógenos. Además, las TMDM presentan una muy elevada Se y Es en la detección de patógenos o mecanismos de resistencia y ofrecen resultados más rápidos, lo que puede ser crucial en la gestión clínica de pacientes con sepsis.

2. En cuanto a la rapidez existe una consistente ventaja para obtener resultados de las TMDM (Septifast, T2 Bacteria Werfen) en comparación con los HC en la detección de patógenos en pacientes con sepsis y bacteriemia.

3. En cuanto a la adecuación terapéutica (optimización, tiempo de tratamiento) las TMDM (Septifast, FilmArray, Genexpert, T2Bacteria) contribuyen a una mejora en la adecuación terapéutica, ya sea optimizando el tratamiento antibiótico, reduciendo la duración del tratamiento o identificando mecanismos de resistencia de manera más rápida en comparación con los HC.

Tras la realización de esta revisión no se han publicado otras RS ni estudios que cumplieran los criterios de la Tabla 4, aunque sí algunos relacionados. Candel *et al.*¹¹⁶, en una revisión exhaustiva, y Rapszky *et al.*¹¹⁷, en una RS, muestran las comparaciones con los HC convencionales de los paneles rápidos multiplex de síndromes moleculares (RMMSP) (tres o más patógenos y tiempo de obtención de resultados < 6 horas) que permiten la detección simultánea de múltiples patógenos y marcadores de resistencia genotípica. Estas herramientas redujeron el tiempo hasta el diagnóstico, el tratamiento empírico inapropiado y la duración de la terapia AB, así como pueden reducir la duración de la estancia hospitalaria, lo que potencialmente podría conducir a ahorros de costos. A pesar de sus ventajas, estos RMMSP tienen limitaciones como disponibilidad limitada, diagnósticos perdidos si el agente causal o los determinantes de resistencia no están incluidos en el panel, falsos positivos y codetecciones. En general, representan un avance significativo en el diagnóstico de enfermedades infecciosas, y permiten intervenciones más precisas y oportunas. Sin embargo, a día de hoy estas técnicas no pueden reemplazar a las técnicas microbiológicas clásicas, aunque podrían ser útiles como prueba complementaria, aumentando las tasas de detección de patógenos.

Comentarios

Aunque los estudios revisados sugieren beneficios significativos de las TMDM en comparación con los estudios microbiológicos convencionales en términos de

Avance online de artículo en prensa

Tabla 9. Características de los estudios seleccionados en la revisión de la pregunta PICO 8

Referencia	Diseño del artículo	Pacientes incluidos	Objetivo (técnica)	Resultados, conclusiones y comentarios
Idelevich EA, et al. 2015 [109]	ECA unicéntrico	150	Comparar HC y Septifast en pacientes con sepsis.	TMDM mejoró la adecuación antibiótica , acortando el tratamiento AB óptimo de 21,4 h (IC 95%: 16,2-46,3) vs el grupo control de 47,5 h (IC 95%: 7,3-59,2). TMDM Test más sensible. TMDM fue positiva en el 30,7% de los pacientes, representando el 26,5% de las muestras. Mientras que HC fue positivo en el 40,0% de los pacientes, representando el 36,0% de las muestras. La concordancia global de ambas pruebas fue del 70,4%. En el 55,2% de las muestras positivas de TMDM, se encontró el mismo microorganismo mediante hemocultivo. Test más rápido. 5,3 h hasta detección de patógeno con TMDM vs 51,3 horas hasta positividad del HC.
Shengchen D, et al. 2019 [110]	ECA unicéntrico	800	Comparar HC y FilmArray en pacientes con infección respiratoria.	TMDM disminuyó la estancia media , a los 8 días (IC 95%: 7-11) frente a los HC que tuvieron 9 días (IC 95%: 7-12). TMDM reduce el número de días de antibiótico , a 7 días (IC 95%: 5-9) contra 8 días cuando solo se usó HC (IC 95%: 6-11). TMDM mejora la adecuación AB. Desescalada en las primeras 72 h (7,7%) vs (3,4%) en pacientes solo con HC. Y, desescalada entre las 72 h y los 7 días (29,8%) vs (22,8%) en el grupo HC. TMDM es más coste-efectivo. Se asoció a un menor coste de AB intravenosos y de la hospitalización.
Burdino E, et al. 2014 [111]	Cohortes unicéntrico	1.024	Comparar HC y Septifast en pacientes con sepsis.	TMDM es más sensible , con un rendimiento del 18% vs HC que es del 15,4% de todas las sepsis del estudio. La suma de ambas técnicas aumenta la rentabilidad al 22%.
Avolio M, et al. 2010 [112]	ECA unicéntrico	252	Comparar HC y Septifast en pacientes con sepsis.	TMDM aumenta la sensibilidad de los HC. Las TMDM son positivas en pacientes con HC negativos en un 7%, por lo que consiguen aumentar la sensibilidad de los HC del 21% hasta el 28%, situándose como un complemento y mejora de los resultados de los HC de forma aislada. Test más rápido. El tiempo hasta los resultados es menor en TMDM de 15 horas (IC 95%: 6-30) vs 36 horas (IC 95%: 48-72) en el caso del HC.
Hettwer S, et al. 2012 [113]	Observacional retrospectivo unicéntrico	211	Comparar HC y Septifast en pacientes con sepsis.	TMDM no disminuye la mortalidad respecto a HC (12,6% en pacientes guiados por HC vs 15,6% en los guiados por TMDM). TMDM no disminuye la estancia media respecto a HC (16,9 días $\pm$ 15,1 vs 16,6 días $\pm$ 14,1). TMDM presenta una sensibilidad del 37,8% frente al 43% del HC. TMDM parece no detectar algunos grampositivos como estafilococos coagulasa-negativos (a menudo contaminantes), pero tiene más precisión que los HC en la sepsis por bacilos gramnegativos. Test más rápido la TMDM consigue resultados disponibles mucho más rápidamente.
Ziegler I, et al. 2016 [114]	Cohorte prospectivo	696	Comparar HC y Magicplex en pacientes con sepsis para detectar bacteriemia.	TMDM es más sensible. 322 (46%) dieron positivo con al menos un método; 128 (18%) dieron positivo con HC y 268 (38%) con TMDM. Considerando el HC como patrón oro, la TMDM tuvo una sensibilidad global del 47%, una especificidad del 66%, un valor predictivo positivo (VPP) del 23% y un valor predictivo negativo del 87%. Entre las muestras TMDM positivas con un HC negativo, se observaron con frecuencia estafilococos coagulasa-negativos y especies que raramente causan una bacteriemia adquirida en la comunidad.
Voigt C, et al. 2020 [115]	Observacional prospectivo	137	Comparar HC y T2 Bacteria Werfen en pacientes con sepsis para detectar bacteriemia.	TMDM aumenta la sensibilidad al mostrar un 100% de acuerdo positivo y un 98,4% de acuerdo negativo en comparación con HC. Detectó un 25% más de resultados positivos asociados con infección en comparación con HC. Test más rápido. TMDM identificó la especie infecciosa en promedio 56,6 horas más rápido que el HC. TMDM mejora la adecuación AB. El test TMDM acortó el tiempo de tratamiento dirigido a la especie con respecto al HC.

TMDM: técnicas moleculares de diagnóstico microbiológico; ECA: ensayo controlado aleatorizado; HC: hemocultivos; AB: antibiótico; h: horas.

sensibilidad y rapidez, existen limitaciones metodológicas que pueden influir en los resultados, tales como la heterogeneidad en los perfiles de pacientes, ubicaciones y distintas técnicas moleculares utilizadas. Además, la falta de inclusión de ciertos patógenos (habituales o importantes en el ámbito de los SUH) en los paneles de TMDM puede llevar a discrepancias en la detección. Por último, la determinación del tipo de muestra directa varía también, no existen suficientes estudios en cada muestra y con cada TMDM como para poder establecer más diferencias. Por ello, la evidencia presentada respaldaría la implementación de las TMDM como una herramienta valiosa en el manejo de pacientes con sepsis,

como complemento de los estudios microbiológicos convencionales en los SUH. Sin embargo, es crucial abordar las limitaciones y realizar más investigaciones para fortalecer estos hallazgos en diferentes contextos clínicos (procesos infecciosos).

Pregunta PICO 9

¿La administración precoz de la antibioterapia empírica (< 3 horas desde la llegada al triaje del SUH) en comparación con la no administración o una administración diferida ($\geq$ 3-6 horas) es más segura y eficaz, de forma que puede mejorar la evolución clínica (al dismi-

Avance online de artículo en prensa

nir la progresión a shock séptico), la mortalidad a corto y largo plazo, así como la aparición de complicaciones, o la reducción de la estancia hospitalaria y de ingreso en medicina intensiva?

Recomendación

Para los pacientes adultos con el diagnóstico clínico de infección y sospecha de presentar bacteriemia y sepsis en el SUH se recomienda la administración precoz de la terapia antimicrobiana preferiblemente en las tres primeras horas (en realidad lo antes posible, en cuanto se pueda confirmar o se mantenga la sospecha sin encontrar otro diagnóstico distinto), ya que se ha confirmado la tendencia a aumentar la mortalidad a corto plazo y un incremento de la mortalidad a largo plazo, así como una mayor probabilidad de evolucionar a SS cuando se demora la administración del AB cada hora.

Antecedentes

En la actualidad, en ausencia de ECA que evalúen los beneficios de una terapia antimicrobiana precoz en los pacientes con sepsis en los SUH, la evidencia publicada en los últimos años ha resultado ser confusa^{1-3,104,118,119} y existe una considerable controversia en relación a la ventana de tiempo (antes de una, tres, seis o más horas) en la que se recomienda administrar la antibioterapia empírica o dirigida en los SUH, según el grado de sospecha y la gravedad clínica del cuadro^{1-3,104}. En cualquier caso, desde hace años una antibioticoterapia precoz y adecuada se ha asociado a menor estancia hospitalaria, ingreso en UCI y mortalidad^{118,119}.

En este sentido, las guías internacionales y en concreto la SSC 2021¹, en adultos con SS posible, probable o confirmado, así como en pacientes "con alta probabilidad de sepsis pero sin shock", recomiendan su administración en menos de una hora¹. En cambio, en aquellos donde la sepsis es posible pero esta no está confirmada, la SSC-2021 recomienda "seguir investigando para intentar confirmar el diagnóstico de infección bacteriana y en las 3 horas posteriores decidir bien administrar antibióticos o seguir vigilando al paciente" (se trata de "recomendaciones débiles con evidencia de muy baja calidad")¹. Por su parte, otras, como las guías neerlandesas, no señalan una ventana de tiempo estricto o acotado (una hora), pero sí recomiendan iniciar la antibioterapia de inmediato en los casos de sepsis y SS, indicando que los SUH deben trabajar prioritariamente para reducir ese tiempo al menor tiempo posible¹²¹.

En este contexto actual, parece razonable asumir que la administración precoz de la antibioterapia empírica (entendida como aquella que se realiza en menos de 3 horas desde la llegada del paciente al triaje del SUH) a los enfermos con un episodio de infección grave o sepsis, conllevará un mejor pronóstico (menos complicaciones en la evolución y menor mortalidad)^{1-3,118}. Sin embargo, el acortar al máximo el tiempo de administración de AB empírico de forma sistemática podría originar daños potenciales asociados^{3,120}. Así, además de administrar AB innecesarios a pacientes sin infección

bacteriana, estos daños incluyen eventos adversos, como reacciones alérgicas o de hipersensibilidad, insuficiencia renal o hepática, trombocitopenia, infección por *Clostridioides difficile*, resistencia a los antimicrobianos y aumento de los costes, entre otros^{3,118}.

Resumen de la evidencia encontrada

El GT-LATINFURG ha publicado una RS¹⁰⁴ para comparar si la administración precoz de AB (en < 3 horas desde que el paciente se recibe en el triaje) en pacientes adultos atendidos en los SUH por infección grave o sepsis, en comparación con la administración diferida (> 3-6 horas) es más eficaz y segura y mejora la evolución clínica al disminuir la progresión a SS y la mortalidad a corto y largo plazo.

En la RS¹⁰⁴ se analizaron 7 artículos que cumplieran los criterios de la Tabla 4 con un total de 118.349 pacientes donde a 74.141 de ellos (62,6%) se administró AB precoz. Tres estudios fueron calificados de calidad alta, 3 moderada y 1 baja. Las poblaciones fueron heterogéneas ya que presentaron un porcentaje de administración precoz de los AB desde el 56% hasta el 85%, sin tener ninguno diagnóstico de SS pero sí distintas proporciones de pacientes calificados de SG o hipotensión que remonta con fluidoterapia inicial¹⁰⁴.

En relación a los resultados de los tres estudios de calidad alta: el primer estudio de calidad alta publica una tendencia no significativa a aumentar la mortalidad cuando se administró el AB en > 6 horas desde el triaje en comparación con administración en < 1 hora (HR = 2,25; IC 95%: 0,91-5,59; p = 0,08); el segundo muestra una ORa (odds ratio ajustada) para mortalidad hospitalaria por cada hora de tiempo de administración del AB desde el triaje de 1,09 (IC 95%: 1,05-1,13; p = 0,024); y el tercer estudio muestra como cada hora adicional hasta el inicio del AB se asocia con un aumento del 10% (IC 95%: 5-14, p < 0,001) de probabilidad de morir a los 360 días. Finalmente, otro estudio de la RS¹⁰⁴ muestra como el tiempo (en horas) hasta la primera administración del AB mostró una OR de 1,03 (IC 95%: 1,02-1,04; p < 0,001) para la progresión al SS.

En base a la evidencia acumulada, en la Tabla 10 se muestran las recomendaciones sobre el momento para la administración de la terapia antibiótica en los pacientes con infección grave y sepsis en los SUH.

Tras la publicación de la RS¹⁰² del GT-LATINFURG se ha publicado otra RS-M a cargo de Tang *et al.*¹²², donde se evalúa la asociación entre el uso tardío de antibióticos y la mortalidad en pacientes con sepsis y SS (de los 29 estudios incluidos 18 se realizaron en los SUH). Sus resultados refuerzan las conclusiones de la RS al mostrar que, comparado con la administración de AB dentro de la primera hora, cada hora de retraso en la administración de AB aumentó la mortalidad intrahospitalaria (MIH) (OR = 1,041; IC 95%: 1,021-1,062), y la administración de AB después de 1 hora aumentó la MIH (OR = 1,205; IC 95%: 1,123-1,293). Cuando la administración de AB se realiza más allá de la tercera hora en comparación con la administración precoz, el OR es de 1,297 (IC 95%: 1,011-1,664 para la MIH),

Avance online de artículo en prensa

Tabla 10. Recomendaciones sobre el momento para la administración de la terapia antibiótica en los pacientes con infección grave y sepsis en los servicios de urgencias hospitalarias

Situación clínica	Sepsis confirmada	Sepsis probable	Sepsis posible
<i>Shock</i> presente	En la primera hora (lo antes posible) ¹ En las primeras 3 horas	En la primera hora (lo antes posible) ¹ En las primeras 3 horas	En la primera hora (lo antes posible) ¹ Preferiblemente en las primeras 3 horas
Sin criterios de <i>shock</i>	(lo antes posible intentando confirmar el diagnóstico) ²	(lo antes posible intentando confirmar el diagnóstico) ²	(confirmando el diagnóstico) ³

¹En la primera hora (lo antes posible): junto con el resto de medidas del "paquete de medidas tras el reconocimiento o triaje" que son obtener el perfil sepsis (lactato-procalcitonina), hemocultivos, fluidoterapia, vasopresores si indicados, identificación y control del foco.

²En los casos donde la sospecha de sepsis es probable tras la evaluación exhaustiva y no hay otra sospecha diagnóstica alternativa, el antibiótico debe administrarse siempre antes de las 3 primeras horas, salvo en los casos donde se sospecha una infección grave tal y como se ha definido previamente (referencias 2 y 4) en los que se recomienda administrar en la primera hora: cuando se sospecha la coexistencia de bacteriemia, gran comorbilidad (índice de Charlson ≥ 3), edades extremas de la vida (ancianos y neonatos), focos como meningitis, infecciones necrotizantes de piel y partes blandas, situaciones de inmunodepresión, neutropenia, trasplantados y otras situaciones.

³En los casos donde la sospecha de sepsis es solo una posibilidad tras la evaluación exhaustiva y no hay otra sospecha diagnóstica alternativa confirmada o sospechada razonablemente, antes de administrar el antibiótico debe intensificarse y buscarse de forma activa, con todos los medios disponibles en los servicios de urgencias, otros diagnósticos. Solo entonces, si no hay otro posible diagnóstico y la sepsis sigue siendo posible, se recomienda administrar la antibioterapia en las 3 primeras horas, para evitar una posible progresión a *shock* séptico, valorando la situación y características del paciente de forma individualizada. Adaptada de referencia 104.

aunque no se encontró asociación significativa en la mortalidad a los 28 días, a los 90 días y la mortalidad a 1 año.

Comentarios

En los casos de infección grave (sospecha de bacteriemia o sepsis confirmada o posible) sin cumplir criterios de SS, se puede recomendar la administración precoz de AB, esto es que se realice fundamentalmente en las tres primeras horas (en realidad lo antes posible, en cuanto se pueda confirmar o se mantenga la sospecha sin encontrar otro diagnóstico distinto), ya que se ha confirmado la tendencia a aumentar la mortalidad intrahospitalaria, y a corto y a largo plazo, así como a incrementar la probabilidad de evolucionar a SS por cada hora de demora la administración del AB.

Pregunta PICO 10

En la sospecha o confirmación de sepsis, ¿es la solución salina comparada con los cristaloideos balanceados/Ringer lactato/coloides/albumina/gelatinas, más efectiva y segura?

Recomendación

Para los pacientes adultos con el diagnóstico clínico de infección grave y sepsis en el SUH, en los que se

encuentren signos de hipoperfusión o se constate la existencia de hipotensión por la sepsis, se recomienda el uso inmediato de soluciones balanceadas (como el Ringer lactato) en lugar de la solución salina al 0,9% para la reanimación inicial en el SUH. La evidencia actual indica que las soluciones balanceadas están asociadas con una menor incidencia de eventos renales adversos y mortalidad en comparación con la solución salina al 0,9%. Aunque, la elección del tipo de fluido debe individualizarse según las características clínicas de cada paciente y las condiciones específicas del entorno clínico, se recomienda priorizar el uso de soluciones balanceadas, especialmente en pacientes con factores de riesgo renal o con necesidades de resucitación agresiva.

Antecedentes

La reanimación con líquidos oportuna y eficaz es crucial para la estabilización de la hipoperfusión tisular inducida por la sepsis y el SS en el SUH^{1-3,83,123,125}. La SSC 2021¹ recomienda que la reanimación inicial de la sepsis comience de inmediato ("declaración de mejores prácticas") y para pacientes con hipoperfusión inducida por sepsis o SS que se administren al menos 30 ml/Kg de cristaloideos de forma precoz, en las 3 primeras horas de reanimación ("recomendación débil con evidencia de baja calidad"). Asimismo, tener un umbral bajo para iniciarla en aquellos pacientes en los que la sepsis no está probada pero se sospecha¹.

Tradicionalmente, la solución salina al 0,9% ha sido el fluido de elección debido a su disponibilidad y bajo costo¹²³. Sin embargo, investigaciones recientes han cuestionado su perfil de seguridad pues su alto contenido de cloro puede inducir acidosis hiperclorémica, promover vasoconstricción renal y contribuir a la disfunción renal aguda, lo que se asocia con una mayor mortalidad. Por ello, los cristaloideos balanceados se han popularizado como el líquido de elección debido a su bajo contenido de cloruro, que imita los niveles fisiológicos humanos¹²³⁻¹²⁵. Estas soluciones balanceadas como Ringer Lactato y Plasma-Lyte, poseen una composición electrolítica más cercana a la del plasma y suelen incluir aniones como lactato, acetato o gluconato, que actúan como tampones para prevenir la acidosis. De esta forma favorecen un equilibrio ácido-base más estable, lo cual es particularmente relevante en los pacientes sépticos que son propensos a desarrollar acidosis láctica¹²³⁻¹²⁵. A nivel fisiológico, la administración de grandes volúmenes de solución salina al 0,9% puede generar un aumento de la presión hidrostática capilar y agravar la formación de edema tisular, incluido el edema pulmonar. Esto puede complicar la oxigenación y prolongar la estancia hospitalaria. Por el contrario, las soluciones balanceadas parecen asociarse con una menor acumulación de líquidos extravasculares. No obstante, es importante considerar que ciertas soluciones balanceadas contienen potasio, lo que podría representar un riesgo en pacientes con hiperpotasemia o insuficiencia renal grave, por lo que la selección del tipo de fluido debe individualizarse¹²³⁻¹²⁵.

Avance online de artículo en prensa

Tabla 11. Características de diferentes ensayos clínicos aleatorizados que comparan el uso de la solución salina 0,9% con soluciones balanceadas

Estudio Autor, año (Referencia)	Tipo de estudio	Nº de pacientes (lugar)	Intervención (soluciones balanceadas)	Control (solución salina 0,9%)	Desenlace primario	Desenlace secundario
SMART Semler <i>et al.</i> , 2018 (126)	ECA	15.802 UCI	Soluciones balanceadas	Solución salina 0,9%	Menor incidencia de eventos renales adversos (14,3% vs 15,4%, $p = 0,01$, a favor intervención)	Reducción de mortalidad hospitalaria (10,3% vs 11,1%, $p = 0,04$, a favor intervención)
SALT-ED Self <i>et al.</i> , 2018 (127)	ECA	13.347 SUH	Soluciones balanceadas	Solución salina 0,9%	Mejora en la función renal (13,5% vs 14,6%, $p = 0,02$, a favor intervención)	Disminución de mortalidad a 30 días (1,1% vs 1,3%, $p = 0,05$, a favor intervención)
CHEST Myburgh <i>et al.</i> , 2012 (128)	ECA	7.000 UCI	Almidón hidroxietílico	Solución salina 0,9%	Mortalidad a 90 días sin diferencia significativa (17,0% vs 16,3%, $p = 0,26$)	Mayor disfunción renal con almidón (7,0% vs 5,8%, $p = 0,03$, en contra intervención)
ALBIOS Caironi <i>et al.</i> , 2014 (129)	ECA	1.818 UCI	Albúmina + solución salina 0,9%	Solo solución salina 0,9%	Mortalidad a 28 días sin diferencia significativa (31,8% vs 32,0%, $p = 0,94$)	Tendencia no significativa estadísticamente a una menor mortalidad a 90 días (41,1% vs 44,2%, $p = 0,09$ a favor intervención)

ECA: ensayo controlado aleatorizado; UCI: unidad de cuidados intensivos. Elaboración propia.

Resumen de la evidencia encontrada

En la revisión elaborada por el GT-LATINFURG se identificaron distintos estudios relevantes que incluyen ECA, metaanálisis y RS, aunque la mayoría de ellos no se han llevado a cabo en los SUH. En la Tabla 11 se muestran algunos de ellos que se han considerado más relevantes.

Entre los estudios multicéntricos y RS-M recientes que evidencian que las soluciones balanceadas se asocian con una menor incidencia de insuficiencia renal aguda y mortalidad hospitalaria comparadas con la solución salina al 0,9% se encuentra el estudio SMART¹²⁶, un ECA realizado en tres UCI con 15.802 adultos a los que de forma aleatorizada se asignó recibir solución salina al 0,9% o cristaloides balanceados (Ringer lactato o Plasma-Lyte A). En ellos el uso de cristaloides balanceados obtuvo en una menor tasa del resultado compuesto de muerte (10,3% vs 11,1%), de necesidad de terapia de reemplazo renal (2,5% vs 2,9%) y de disfunción renal persistente que el uso de solución salina.

Asimismo, el SALT-ED¹²⁷ (otro ECA) evidenció beneficios similares en pacientes no críticos atendidos en urgencias. Este estudio comparó los cristaloides balanceados (Ringer lactato o Plasma-Lyte A) con la solución salina en adultos tratados en el SUH que posteriormente fueron hospitalizados fuera de la UCI. Se incluyeron 13.347 pacientes, con una mediana del volumen de cristaloides administrados en el SUH de 1.079 ml. Aquellos que recibieron cristaloides balanceados tuvieron menor incidencia de eventos renales adversos mayores dentro de los 30 días (4,7% vs 5,6%), ORa: 0,82 (IC 95%: 0,70-0,95; $p = 0,01$).

Por otro lado, los coloides como los almidones asocian con un mayor riesgo de insuficiencia renal y mortalidad en pacientes en UCI, según lo demostrado en el estudio CHEST¹²⁸. Las gelatinas, aunque menos estudiadas, no han mostrado ventajas claras y se asocian con reacciones adversas potenciales. La albúmina, según el estudio ALBIOS¹²⁹, podría tener un papel en pacientes

con SG, aunque la reposición de albúmina junto con cristaloides, en comparación con la administración de cristaloides solos, no mejoró la tasa de supervivencia a los 28 y 90 días.

En un metanálisis de Xu *et al.*¹³⁰ se observó que en pacientes con SG o SS el uso de albúmina se asoció con reducción significativa en la mortalidad en comparación con cristaloides (RR: 0,82; IC 95%: 0,7-0,97). Por otro lado, Zarychanski *et al.*¹³¹, en una RS-metanálisis, el hidroxietilalmidón se asoció con un aumento significativo del riesgo de mortalidad y daño renal agudo. El uso clínico de hidroxietilalmidón para la reanimación volumétrica aguda no está justificado debido a serias preocupaciones de seguridad.

Finalmente, cabe decir que en el último año la European Society of Intensive Care Medicine ha publicado una GPC sobre la fluidoterapia en pacientes adultos graves^{132,133}. En estas GPC, en su segunda recomendación se señala: "Sugerimos el uso de cristaloides en lugar de la expansión de volumen en forma de albúmina en pacientes adultos con sepsis en estado crítico (recomendación condicional, certeza de la evidencia moderada)". Y, en la octava: "Sugerimos el uso de cristaloides balanceados en lugar de solución salina isotónica para la expansión de volumen en pacientes adultos con sepsis en estado crítico (recomendación condicional, baja certeza de la evidencia)".

Comentarios

Para los pacientes adultos con el diagnóstico clínico de infección grave y sepsis en el SUH, en los que se constata la existencia de hipotensión por la sepsis o se encuentren signos de hipoperfusión, se recomienda realizar la reanimación de forma inmediata. Para ello, en la actualidad se recomienda el uso de las soluciones balanceadas (como el Ringer lactato) en lugar de la clásica solución salina al 0,9%^{123-129,132} pues están asociadas con una menor incidencia de eventos adversos, sobre todo renales, y menor mortalidad, en comparación con la clásica.

Avance online de artículo en prensa

sica solución salina al 0,9% en los pacientes con sepsis. Sin embargo, la elección del tipo de fluido siempre debe individualizarse según las características clínicas de cada paciente y las condiciones específicas del entorno clínico. En este escenario, se recomienda priorizar su uso especialmente en pacientes con factores de riesgo renal o con necesidades de resucitación agresiva^{123-129,132}.

Pregunta PICO 11

En la sospecha o confirmación de *shock séptico*, ¿es la solución salina comparada con los cristaloideos balanceados/Ringer lactato/coloides/albumina/gelatinas, más efectiva y segura?

Recomendación

Para los pacientes adultos con el diagnóstico clínico de SS en el SUH se recomienda el uso inmediato de soluciones balanceadas (como el Ringer lactato) en lugar de la solución salina al 0,9% para la reanimación inicial. La evidencia actual indica que las soluciones balanceadas están asociadas con una menor incidencia de eventos adversos y mortalidad en comparación con la solución salina al 0,9%. Aunque la elección del tipo de fluido debe individualizarse según las características clínicas de cada paciente y las condiciones específicas del entorno clínico, se recomienda priorizar el uso de soluciones balanceadas, especialmente en pacientes con factores de riesgo renal o con necesidades de resucitación agresiva.

Antecedentes

Como se ha comentado en la anterior pregunta PICO, la reanimación con líquidos inmediata es crucial para la estabilización de la hipoperfusión tisular e hipotensión inducidas por el SS^{83,123-125,132,133}. Y, aunque en cada caso se debe individualizar la elección del tipo de fluido, se recomienda priorizar el uso de soluciones balanceadas ante el diagnóstico de SS en el SUH^{1,123-125,132,133}.

La SSC 2021¹ recomienda que la reanimación inicial de la sepsis comience de inmediato ("declaración de mejores prácticas") y para pacientes con hipoperfusión inducida por sepsis o SS que se administren al menos 30 ml/Kg de cristaloideos de forma precoz, en las 3 primeras horas de reanimación ("recomendación débil con evidencia de baja calidad")¹.

Una vez elegido el tipo de líquido y tras la reanimación inicial, como se ha indicado en la pregunta PICO 10, la administración de líquidos debe guiarse por una evaluación cuidadosa del estado del volumen intravascular y la perfusión de órganos^{1,132,133}. Las medidas dinámicas han demostrado una mejor precisión en la predicción de la respuesta a los fluidos en comparación con las técnicas estáticas (frecuencia cardiaca, la presión venosa central -PVC- y la PAS). Las medidas dinámicas incluyen: la elevación pasiva de las piernas combinada con la medición del gasto cardiaco (GC), valorar la respuesta a bolos de líquidos, la evaluación de la variación del volumen sistólico (VVS), variación de la presión del pulso (VPP) y colapsabilidad/distensibilidad de la vena

cava, con la ayuda de la ecocardiografía que hoy en día se considera indispensable en los SUH^{1,132}.

Finalmente, cuando no se dispone de los medios para la monitorización hemodinámica avanzada, se pueden utilizar medidas alternativas de perfusión de órganos para evaluar la eficacia y seguridad de la administración de volumen como son la temperatura de las extremidades, el moteado de la piel y el tiempo de llenado capilar (TLC) han sido validados y han demostrado ser signos reproducibles de perfusión tisular¹.

Además, junto a estas medidas la SSC 2021¹, para adultos con sepsis y SS se sugiere guiar la resucitación con la ayuda del lactato (valorando su aclaramiento o no) ("recomendación débil con evidencia de baja calidad"), así como usar el TLC para guiar la reanimación como complemento al resto de medidas ("recomendación débil con evidencia de baja calidad")¹.

Resumen de la evidencia encontrada

En la Tabla 11 se muestran algunos de los que se han considerado más relevantes y que incluyen pacientes con SS. Debe consultarse lo comentado en la pregunta PICO 10 que visualiza conjuntamente también la evidencia encontrada para esta pregunta PICO con lo dicho en el estudio SMART¹²⁶, el SALT-ED¹²⁷, el CHEST¹²⁸ o el ALBIOS¹²⁹.

Por su parte, en las recientes GPC de la European Society of Intensive Care Medicine sobre la fluidoterapia en pacientes adultos graves^{132,133}, en su segunda recomendación se señala: "Sugerimos el uso de cristaloideos balanceados en lugar de solución salina isotónica para la expansión de volumen en pacientes adultos con sepsis en estado crítico"¹³² y además se puntualiza en sus siguientes recomendaciones¹³³:

1. En adultos con sepsis o SS que requieren reanimación con líquidos por insuficiencia circulatoria, sugerimos administrar hasta 30 ml/kg de cristaloideos intravenosos en la fase inicial (cuando aún no se dispone de monitorización hemodinámica, generalmente dentro de las primeras 3 horas), con ajustes según el contexto clínico y reevaluaciones frecuentes ("recomendación condicional, certeza de la evidencia muy baja")¹³³.

2. En adultos con sepsis o SS que necesitan reanimación con líquidos por insuficiencia circulatoria, no podemos recomendar ni a favor ni en contra de la administración sistemática restrictiva o liberal de líquidos ("sin recomendación; nivel de evidencia moderado para ningún efecto")¹³³.

Comentarios

Para los pacientes adultos con el diagnóstico clínico de SS en el SUH se recomienda el uso inmediato de soluciones balanceadas (como el Ringer lactato) en lugar de la solución salina al 0,9% para la reanimación inicial. Aunque la elección del tipo de fluido debe individualizarse según las características clínicas de cada paciente y las condiciones específicas del entorno clínico, se recomienda priorizar el uso de soluciones balanceadas, especialmente en pacientes con factores de riesgo renal o con necesidades de resucitación agresiva¹²³⁻¹²⁵. Tras la

Avance online de artículo en prensa

primera etapa de reanimación, en la fase de estabilización, las medidas dinámicas han demostrado una mejor precisión en la valoración de la respuesta a los fluidos junto con el empleo concomitante del lactato, la ecocardiografía o el TLC para monitorizar la respuesta, según los medios disponibles en cada entorno^{1,132,133}.

Pregunta PICO 12

En la sospecha o confirmación de shock séptico y con indicación de iniciar tratamiento con vasopresor, ¿La noradrenalina comparada con la dopamina/adrenalina/vasopresina/otros, es más eficaz y segura?

Recomendación

Para los pacientes adultos con el diagnóstico clínico de SS en el SUH se recomienda el uso precoz de noradrenalina (NA) como vasopresor de elección para la reanimación inicial. La evidencia actual sobre la utilización de los inotrópicos en el SUH es escasa. Por lo tanto, se sugiere la utilización inicial de la NA y desarrollar ECA de calidad para confirmar la utilidad de los vasopresores en los SUH.

Antecedentes

El SS es un proceso hiperdinámico caracterizado por aumento del GC y baja resistencia vascular sistémica^{1,6,134}. La vasodilatación periférica prolongada y el aumento de los índices cardíacos en la sepsis pueden conducir a una disfunción cardíaca o pueden enmascarar una depresión miocárdica subyacente^{1,6,134}.

Además del resto de medidas a realizar y una vez detectada la hipoperfusión tisular o hipotensión, generalmente, primero se administra líquido intravenoso, seguido de una infusión de vasopresores cuando no se alcanza el objetivo de presión arterial después de alcanzar el volumen intravascular óptimo^{1,135}.

La SSC 2021¹ ofrece una "recomendación fuerte" sobre la elección de la NA como vasopresor de elección y primera línea fruto de la evidencia recogida a través de suficientes publicaciones en formato de ECA y RS-metanálisis. De forma que comparada con otros vasopresores como son la dopamina, vasopresina, epinefrina, selepresina o angiotensina II, esta recomendación fuerte se acompaña de evidencias de alta calidad para la dopamina, calidad moderada para la vasopresina y de baja o muy baja calidad para el resto¹.

En el caso de adultos con SS y disfunción cardíaca con hipoperfusión persistente a pesar de conseguir un volumen y presión arterial adecuados, la SSC 2021 sugiere agregar dobutamina a la NA o usar adrenalina sola¹.

Por lo comentado, no existiría controversia sobre la NA como vasopresor de elección, pero hoy en día aún existen dudas sobre cuándo es el momento exacto de inicio de la administración de NA más adecuado. Así, es necesario definir si en el SUH la administración debe ser precoz, inmediata o tras la reposición completa del volumen sin que exista normalización de los parámetros hemodinámicos^{1,135,136}. La SSC 2021 indica una "reco-

mendación fuerte" para iniciar la NA dentro de la primera hora de la identificación de la sepsis si el paciente está hipotenso durante o después administración de fluidos¹.

Resumen de la evidencia encontrada

El GT-LATINFURG realizó una RS en base a lo establecido en el apartado de metodología según la lista declaración PRISMA¹³ y los criterios de inclusión de la Tabla 4. Esta RS ha sido publicada recientemente por García *et al.*¹³⁷. Aunque inicialmente se identificaron 720 artículos, finalmente solo se incluyó uno de ellos, el ECA CENSER¹³⁸ de Permpikul *et al.* con 310 adultos con sepsis e hipotensión en el SUH. El objetivo de este ensayo fue evaluar si la NA precoz en dosis bajas en adultos con sepsis con hipotensión aumenta el control del shock en 6 horas en comparación con la atención estándar (placebo). Se consideró que el shock estaba controlado cuando se consiguió una PAM ≥ 65 mmHg con un flujo urinario $\geq 0,5$ ml/kg/h durante 2 horas consecutivas o bien una disminución del lactato sérico $\geq 10\%$ desde el inicio a las 6 horas después del diagnóstico. La mediana de tiempo transcurrido desde la llegada al SUH hasta la administración de NA fue significativamente menor en el grupo de NA precoz (93 vs 192 minutos; $p < 0,001$). La tasa de control del shock a las 6 horas fue mayor en el grupo de NA precoz [118/155 (76,1%) frente a 75/155 (48,4%); $p < 0,001$]. Aunque la mortalidad a los 28 días no presentó diferencias significativas (solo una tendencia) ni tampoco se encontraron en otras complicaciones, sí se constató que el grupo de NA precoz se asoció con una menor incidencia de edema pulmonar cardiogénico [22/155 (14,4%)] comparada con el tratamiento estándar [43/155 (27,7%); RR: 0,51 (IC 95%: 0,41 a 0,81), $p = 0,003$]. También hubo una menor incidencia de arritmias de nueva aparición [17/155 (11%) frente a 31/155 (20%); RR: 0,55 (IC 95%: 0,32 a 0,95), $p = 0,007$].

Tras la realización de la RS del GT-LATINFURG, se ha publicado una RS-metanálisis por Shi *et al.*¹³⁹, donde se comprobó el impacto del inicio precoz frente al tardío de NA en adultos con SS, que consistió en reducción de la mortalidad en la UCI, disminución del volumen de líquidos administrado a las 6 horas, un tiempo más rápido para alcanzar el objetivo de PAM y más días sin ventilación mecánica. Así, la administración precoz de NA redujo la mortalidad en los 10 estudios incluidos, en los ECA, con OR: 0,49 (IC 95%: 0,25-0,96; $p = 0,04$). Desde el punto de vista de los SUH, es relevante que en los análisis de subgrupos se mostró una reducción de la mortalidad con la administración precoz de NA cuando el lactato era ≤ 3 mmol/L y se administraba en la primera hora (situación que podría darse con frecuencia en los SUH).

Comentarios

Como conclusión, aún no se dispone evidencia de calidad en el ámbito de los SUH acerca de cuál es la magnitud del beneficio en pacientes con sospecha o confirmación de SS y con indicación de iniciar tratamiento con vasopresor. En los centros donde no existe

Avance online de artículo en prensa

Tabla 12. Características de las revisión sistemática o revisión sistemática-metanálisis que comparan la eficacia y seguridad de la administración de vasopresores entre los catéter venoso central y los catéter venoso periférico

Autor, año (Referencia)	Diseño (Nº pacientes)	Objetivo	Resultados	Conclusiones y comentarios
Tian DH <i>et al.</i> , 2020 (141)	RS con 7 estudios (1.382)	Evaluar la frecuencia de complicaciones asociadas con la administración de vasopresores a través de CVP.	- La NA fue el fármaco administrado con mayor frecuencia (702), seguida de la fenilefrina (546) y la dopamina (108). - La duración media de la infusión fue de 22 h (IC 95%: 8-36 h). - Se produjo extravasación en el 3,4% (IC 95%: 2,5-4,7) de los pacientes (todos se manejaron con éxito de forma conservadora o vasodilatadores). - No se registraron episodios de necrosis tisular ni isquemia de las extremidades.	Ningún estudio cumplió todos los criterios de validez. En la administración de vasopresores a través de CVP durante un tiempo limitado y bajo estrecha observación, se sugiere que la extravasación es poco frecuente y es improbable que provoque complicaciones graves.
Owen VS <i>et al.</i> , 2021 (144)	RS-M con 11 estudios de adultos (873 en los SUH)	Analizar la incidencia de eventos adversos locales asociados con la administración de vasopresores por CVP en pacientes de distintos entornos.	- Se encontró una proporción de incidencia agrupada de eventos adversos asociados con la administración de vasopresores por CVP intravenosos del 1,8% (IC 95%: 0,1-4,8). - En los análisis de subgrupos (en UCI, SUH, otros) no detectaron efectos significativos asociados con la estratificación basada en las diferencias de los distintos entornos.	La incidencia de eventos adversos es baja. Pero, se requiere investigación adicional para examinar los efectos específicos en los SUH y en función del tamaño del CVP, el tipo, la dosis de vasopresor y las características de los pacientes para valorar la seguridad de la administración de vasopresores por los CVP.
Tran QK <i>et al.</i> , 2020 (145)	RS con 9 estudios, 2 en SUH (1.835)	Evaluar la prevalencia de complicaciones derivadas de la infusión de vasopresores a través de CVP.	- Se presentaron 122 (7%) complicaciones, de ellas 117 (96%) fueron menores. El metanálisis con efectos aleatorios mostró una prevalencia combinada de complicaciones de 8% (IC 95%: 3-21). - Los estudios que informaron sobre las directrices de seguridad de la infusión presentaron una prevalencia menor de complicaciones.	La prevalencia de complicaciones como resultado directo de la infusión de vasopresores por CVP fue baja. Y en los estudios con directrices de seguridad aún menor. Se necesitan más estudios para confirmar estas observaciones.

RS: revisión sistemática; M: metanálisis; CVC: catéter venoso central; CVP: catéter venoso periférico; NA: noradrenalina; h: hora; IC: intervalo de confianza. Elaboración propia.

disponibilidad de la NA en el SUH, podría contemplarse el uso de dopamina o adrenalina como alternativas, aunque sin duda en estas situaciones la primera recomendación sería que se pueda disponer de NA.

Con estas consideraciones, para los pacientes adultos con el diagnóstico clínico de SS en el SUH se recomienda el uso precoz de NA como vasopresor de elección para la reanimación inicial.

Pregunta PICO 13

En pacientes con sospecha o confirmación de *shock séptico* y con indicación de iniciar tratamiento con vasopresor, ¿su administración por catéter venoso periférico, en comparación con la administración por catéter venoso central, es eficaz y segura?

Recomendación

Para los pacientes adultos con el diagnóstico clínico de SS en el SUH se sugiere que para la administración inmediata de vasopresores (en este caso NA) los catéteres venosos periféricos (CVP, proximales a la fosa cubital y de gran calibre) representan una alternativa válida para las primeras horas del SS hasta conseguir un acceso venoso central. Aunque existe cierta evidencia, esta es limitada, y se sugiere el desarrollo de estudios de calidad que confirmen dicha utilidad con seguridad y eficacia.

Antecedentes

Clásicamente, el uso de vasopresores ha sido realizado de forma casi exclusiva a través de catéteres venosos

centrales (CVC) por los efectos secundarios que estos podían producir al usarlo mediante CVP, tales como la extravasación, la isquemia de extremidades o la necrosis tisular^{136,140}. La colocación de CVC requiere un entrenamiento especial, puede llevar mucho tiempo y podría retrasar el inicio precoz del vasopresor, al margen de las propias complicaciones que pueden originarse en la colocación o mantenimiento de un CVC^{136,141}. Por ello, y dado que la obtención de un CVC en el SUH o en los SEM extrahospitalarios podría retrasar el tratamiento e influir en una peor evolución del paciente, la infusión de vasopresores a través de CVP podría ofrecer una alternativa eficaz por un tiempo limitado para el inicio temprano de su infusión¹⁴¹⁻¹⁴³.

Por su parte, la SSC 2021 considera oportuno el uso de los CVP (siempre proximal a la fosa antecubital y por un periodo corto de tiempo) para la administración de vasopresores cuando un acceso venoso central no pueda estar disponible inmediatamente¹.

Resumen de la evidencia encontrada

El GT-LATINFURG realizó una RS en base a lo establecido en el apartado de metodología según la lista declaración PRISMA¹³. El protocolo de esta RS ha sido registrado en PROSPERO, con el número CRD42024500207. La mayoría de estudios se realizaron en el entorno de las UCI o mixto, solo se incluyeron los subgrupos de pacientes adultos y de los SUH cuando los hubo. Finalmente se eligieron para su inclusión y su análisis 3 RS-metanálisis^{141,144,145}, un análisis *post-hoc* de ECA¹⁴⁶, un ECA¹⁴⁷, 4 estudios observacionales de cohorte retrospectivos¹⁴⁸⁻¹⁵¹ y 1 estudio observacional de co-

Avance online de artículo en prensa

horte prospectivo¹⁵². En la Tabla 12 se muestran las características y un resumen de los artículos en formato de RS o RS-M encontrados.

Además, en el análisis *post-hoc* del estudio ARISE¹⁴⁶, que evaluó si el inicio de infusiones de vasopresores a través de CVP, en comparación con CVC, en pacientes del SUH con SS temprano se asoció con un adelanto en algunos de los procesos de atención y no hubo diferencias en la mortalidad. Por su parte, al incluir la administración precoz de los AB y la NA a través de CVP en un protocolo de actuación temprana en adultos con sepsis e hipotensión, la mayoría VIH positivos, en un entorno de recursos limitados, aumentó la mortalidad hospitalaria en comparación con la atención habitual¹⁴⁷. De la misma forma, en otro estudio en un entorno con recursos limitados con 64 pacientes, se comprobó que la incidencia de extravasación con vasopresores vía CVP fue baja, incluso con duraciones de uso prolongadas, lo que sugiere que las infusiones periféricas pueden ser un enfoque aceptable cuando existen barreras para la colocación de CVC¹⁴⁸. En los otros 3 estudios retrospectivos y con muestras escasas que utilizaron los CVP para administrar vasopresores (sobre todo NA), las complicaciones de extravasación e isquemia fueron muy bajas o no existieron, sin influir significativamente en la mortalidad¹⁴⁹⁻¹⁵¹. Finalmente, en otro estudio prospectivo, solo con 55 enfermos, la incidencia de complicaciones derivadas de la administración de vasopresores a través de un CVP fue baja y no generó morbilidad significativa¹⁵².

Comentarios

En el SUH, para los pacientes adultos con SS se sugiere, para la administración inmediata de vasopresores (NA como primera opción), que los CVP (en localización proximal a la fosa cubital y de gran calibre) representan una alternativa optativa para las primeras horas del SS hasta conseguir un acceso por CVC. Aunque existe cierta evidencia, esta es limitada, por lo que sería necesario estudios de calidad que confirmen dicha utilidad con seguridad y eficacia.

Pregunta PICO 14

En pacientes con sospecha o confirmación de *shock* séptico con indicación de iniciar tratamiento con vasopresor, ¿la administración de vasopresores de forma precoz, comparada con la administración tardía, es más eficaz y segura?

Recomendación

Para los pacientes adultos con el diagnóstico clínico de SS en el SUH, se sugiere que la administración de vasopresores sea precoz. La evidencia actual sugiere que el inicio rápido de vasopresores junto con la resucitación inicial con fluidos se asocia con un mayor control del *shock* y con una tendencia a la reducción de la mortalidad. Sin embargo, la decisión debe individualizarse según la condición clínica del paciente y la monitorización hemodinámica disponible.

Antecedentes

El SS representa una situación clínica crítica caracterizada por una hipotensión persistente y perfusión tisular inadecuada a pesar de la administración adecuada de líquidos^{1-3,133,153}. Una rápida restauración de la presión arterial y de la perfusión tisular son esenciales para prevenir la disfunción multiorgánica y reducir la mortalidad. La administración precoz de vasopresores, como la NA, puede ayudar a alcanzar rápidamente los objetivos hemodinámicos, minimizar la duración de la hipotensión y mejorar los desenlaces clínicos^{133,138,153}.

La justificación fisiológica para iniciar vasopresores de forma precoz radica en que la expansión volumétrica con cristaloideos, aunque esencial, puede no ser suficiente para restablecer la PA en casos de vasodilatación grave. Los vasopresores actúan directamente sobre los receptores adrenérgicos para aumentar la resistencia vascular sistémica, lo que mejora la presión de perfusión sin requerir volúmenes excesivos de líquidos. Por el contrario, la administración tardía prolonga la hipoperfusión, retrasa la recuperación de la PA y puede llevar a la necesidad de administrar grandes volúmenes de líquidos que se asocian con complicaciones como edema pulmonar y síndrome compartimental abdominal^{133,138,139,153}. Además, iniciar vasopresores durante la reanimación con líquidos (en lugar de después) permite un enfoque equilibrado que evita tanto la hipovolemia como la sobrecarga de volumen¹⁵³. Algunos estudios recientes sugieren que el inicio precoz de NA puede contribuir a una menor incidencia de edema pulmonar, menor duración de la ventilación mecánica y reducción en la estancia en la UCI. Por otro lado, retrasar el uso de vasopresores podría incrementar el riesgo de complicaciones cardiovasculares, daño endotelial y respuesta inflamatoria exacerbada^{133,138,139,153}.

Tal y como se ha detallado en la pregunta PICO 12, tanto las RS-M como ECA publicados recientemente muestran que, aunque la mortalidad absoluta puede no variar significativamente en todos los estudios, la administración precoz de NA se asocia de manera consistente con una reversión más rápida del *shock*, menor tiempo de estancia hospitalaria y menor requerimiento de soporte vasopresor prolongado. Esto es clínicamente relevante dado que una recuperación más rápida puede traducirse en costos hospitalarios menores y mejor calidad de vida para los pacientes sobrevivientes. Por lo tanto, la administración precoz de vasopresores en pacientes con SS no solo cumple un rol esencial en la recuperación hemodinámica, sino que también representa una estrategia integral para minimizar complicaciones asociadas con la hipoperfusión prolongada y la sobrecarga de líquidos. La decisión, sin embargo, debe individualizarse considerando las comorbilidades del paciente, la monitorización disponible y la respuesta inicial a la resucitación con fluidos^{1,138,139,153}.

La SSC 2021 indica una recomendación fuerte para iniciar la NA dentro de la primera hora de la identificación de la sepsis si el paciente está hipotenso durante o después de la administración de fluidos¹, tal y como se ha comentado anteriormente en la pregunta PICO 12 y en la línea de algunas recientes revisiones¹⁵³.

Avance online de artículo en prensa

Tabla 13. Características de algunos de los estudios relevantes (ensayo clínico aleatorizado y de estudios de cohortes) sobre la administración de vasopresores de forma precoz comparada con la administración tardía

Estudio Autor, año (Referencia)	Tipo de estudio	Nº de pacientes	Intervención (vasopresores precoz)	Control (vasopresores tardíos)	Desenlace primario	Desenlace secundario
CENSER Permpikul <i>et al.</i> , 2019 (138)	ECA	310	NA precoz	NA estándar	Mayor reversión del shock a 6 horas (76,1% vs 48,4%, $p < 0,001$)	Tendencia no estadísticamente significativa a menor mortalidad a 28 días (15,5% vs 21,9%, $p = 0,15$)
Bai <i>et al.</i> , 2014 (154)	Estudio de cohorte retrospectivo	213	Inicio de vasopresores ≤ 1 hora	Inicio > 1 hora	Menor mortalidad a 28 días (23,7% vs 33,3%, $p = 0,04$)	Reducción del tiempo de hipotensión (3,1 vs 5,4 horas, $p = 0,01$)
Beck <i>et al.</i> , 2014 (155)	Estudio de cohorte retrospectivo	6.514	Vasopresores ≤ 1 hora de diagnóstico	Vasopresores > 1 hora	Menor mortalidad hospitalaria (29% vs 42%, $p = 0,03$)	Disfunción orgánica menor (SOFA 7 vs 9, $p = 0,02$)
Ospina-Tascón <i>et al.</i> , 2020 (143)	Estudio de cohorte prospectivo	337	NA precoz	NA tardía	Mayor supervivencia a 28 días (76% vs 65%, $p = 0,02$)	Menor insuficiencia renal aguda (13% vs 23%, $p = 0,01$)

ECA: ensayo clínico aleatorizado; NA: noradrenalina.

Resumen de la evidencia encontrada

El GT-LATINFURG realizó una RS en base a lo establecido en el apartado de metodología según la lista declaración PRISMA¹³ y los criterios de inclusión de la Tabla 4. En la Tabla 13 se muestran las características y un resumen de algunos de los artículos más relevantes de entre los encontrados.

Tras la realización de la RS del GT-LATINFURG, se ha publicado una RS-metaanálisis por Shi *et al.*¹³⁹, donde se comprobó la reducción de la mortalidad en la UCI, disminución del volumen de líquidos administrado a las 6 horas, un tiempo más rápido para alcanzar el objetivo de PAM y más días sin ventilación mecánica, así como una reducción de la mortalidad en los 10 estudios incluidos, en los ECA con OR: 0,49 (IC 95%: 0,25-0,96; $p = 0,04$). Para los SUH, es relevante que en los análisis de subgrupos se mostró una reducción de la mortalidad con la administración precoz de NA cuando el lactato era ≤ 3 mmol/L y se administraba en la primera hora (situación que podría darse con frecuencia en los SUH). Por último, se acaba de publicar una RS-metaanálisis por parte de Ma *et al.*¹⁵⁶ con 11 estudios (6.661 pacientes) aunque con gran heterogeneidad entre ellos. Los hallazgos indican que el inicio temprano del tratamiento vasopresor, en particular entre una y tres horas después del diagnóstico de SS, podría estar asociado con una menor mortalidad a corto plazo en ciertos subgrupos, aunque estos resultados deben interpretarse con cautela. Se justifican más investigaciones estandarizadas para determinar con precisión el momento óptimo para el inicio del tratamiento vasopresor y maximizar la supervivencia en pacientes con SS.

Comentarios

En los pacientes con SS en el SUH se sugiere que la administración de vasopresores sea precoz e incluso, individualizando cada caso, durante la primera hora tras iniciar la reanimación con fluidos. Hoy en día se conoce que el inicio rápido de vasopresores junto con la resucitación inicial con fluidos se asocia con un mayor control del shock de forma precoz y con una clara tendencia a la reducción de la mortalidad. Aunque siempre la

decisión debe individualizarse según la condición clínica del paciente y la monitorización hemodinámica disponible.

Pregunta PICO 15

La detección y el control precoz (menos de 6 horas) del foco en comparación con el no control del foco o control del foco diferido (más de 12 horas), ¿es más seguro y eficaz, de forma que puede mejorar la evolución clínica (sin progresar a shock séptico), mortalidad, complicaciones, estancia hospitalaria o necesidad de ingreso en medicina intensiva?

Recomendación

Para los pacientes que acuden al SUH con sospecha o confirmación de sepsis en los que se identifica un foco, sería recomendable implementar cualquier intervención de control de dicho foco tan pronto como sea posible, idealmente con carácter precoz (antes de 6 horas). El control del foco o fuente realizado tras la evaluación de los pacientes que acuden al SUH disminuye la mortalidad a corto plazo (30-60 días). Entre los distintos procesos infecciosos susceptibles de resolución, se encuentran abscesos intraabdominales, perforación gastrointestinal, intestino isquémico o vólvulo, colangitis, colecistitis, pielonefritis asociada con obstrucción o absceso, infección necrosante de tejidos blandos, otras infecciones del espacio profundo (empiema o artritis séptica) e infecciones por dispositivos implantados. Deben identificarse e intervenir para su control lo antes posible y siempre antes de 6 horas desde que el paciente haya sido evaluado en el SUH.

Antecedentes

La administración precoz y adecuada del tratamiento AB y la toma inmediata de otras decisiones diagnóstico-terapéuticas (solicitar pruebas complementarias, obtener hemocultivos y otras muestras microbiológicas, intensidad del soporte hemodinámico, necesidad de ingreso, etc.), así como específicamente el drenaje de un absceso o foco local de infección, el desbridamiento del

Avance online de artículo en prensa

tejido necrótico infectado, la eliminación de un dispositivo potencialmente infectado, o el control definitivo de una fuente de contaminación microbiana en curso, repercuten directamente en la supervivencia de los enfermos con infección bacteriana grave^{1,3,157-159}. Hoy en día, además de las cinco medidas establecidas por la guías internacionales a realizar lo antes posible en el SUH (medir lactato, obtener hemocultivos, administrar antibióticos de amplio espectro, fluidoterapia y vasopresores de forma precoz), debe de realizarse una evaluación exhaustiva para determinar si existe un foco infeccioso concreto susceptible de ser identificado y controlado^{1,3,78}.

El término control de fuente (o del foco) abarca todas aquellas medidas físicas que pueden usarse para reducir el inóculo y modificar aquellos factores en el medio infeccioso que promueven el crecimiento microbiano o las defensas antimicrobianas extrañas del huésped¹⁵⁷⁻¹⁵⁹. Así, este puede incluir el drenaje de un absceso, el desbridamiento del tejido necrótico infectado, la extracción de un dispositivo potencialmente infectado o el control definitivo de una fuente de contaminación microbiana en curso¹⁵⁷⁻¹⁶⁰. Los focos de infección fácilmente tratables para el control de la fuente incluyen los referidos anteriormente¹⁵⁷⁻¹⁶⁰.

En la actualidad, se debe buscar la opción menos invasiva que pudiera lograr un control efectivo de la fuente¹⁵⁷⁻¹⁶⁰. Las guías de SSC 2021 incluyen, dentro de sus recomendaciones de mejores prácticas, sospechar e identificar rápidamente, así como confirmar o descartar un diagnóstico anatómico específico de infección que requiera control de la fuente de forma inmediata e implementar cualquier intervención de control del foco indicada tan pronto como sea logísticamente posible según el centro¹.

Resumen de la evidencia encontrada

El GT-LATINFURG ha publicado una RS¹⁶¹ para comparar si la detección y el control precoz del foco (en menos de 6 horas) en pacientes adultos atendidos en los SUH por infección grave o sepsis, en comparación con el no control del foco o el control del foco diferido (más de 12 horas) es más eficaz y seguro (mejora la evolución clínica, mortalidad, complicaciones, estancia hospitalaria o necesidad de ingreso en UCI).

En la RS¹⁶¹ se analizaron finalmente 2 artículos que cumplían los criterios de la Tabla 4 y fueron calificados de calidad alta con un total de 2.404 pacientes y entre ellos 678 casos en los que se realizó una intervención para controlar el foco (28,2%). En el primer estudio¹⁶², la mortalidad a los 28 días fue menor en los pacientes intervenidos para el control del foco (12,3% vs 22,5%; $p < 0,001$), con HR ajustada de 0,538 (IC 95%: 0,389-0,744; $p < 0,001$). En el segundo¹⁶³, se demostró que el tiempo transcurrido desde que el paciente se valora por primera vez y se estabiliza hemodinámicamente hasta el inicio de la cirugía se asoció con su supervivencia a los 60 días con una OR de 0,31 (IC 95%: 0,19-0,45; $p < 0,0001$). De hecho, por cada hora de retraso se establece una OR ajustada de 0,29 (IC 95%: 0,16-0,47;

$p < 0,0001$). De forma que si la intervención se realizó antes de 2 horas, a los 60 días el 98% de los pacientes continúan vivos, si se realizó entre la 2-4ª horas este porcentaje se redujo al 78%, si fue entre la 4-6ª hora bajó al 55%, pero si se realizó con más de 6 horas no hubo supervivientes a los 60 días.

Aunque se han publicado múltiples artículos previos sobre la eficacia y necesidad de realizar el control del foco en las 6 primeras horas desde su identificación^{159,160}, ninguno fue una RS-metánálisis. En esta RS la evidencia científica que reflejan ambos estudios es limitada por la muestra, sus resultados son coherentes con las recomendaciones internacionales de las sociedades científicas implicadas en la atención de estos pacientes, así como en las publicaciones de otros entornos clínicos^{157,158,164-166}.

Comentarios

Para los pacientes que acuden al SUH con distintos procesos infecciosos susceptibles de resolución (como pudieran ser abscesos intraabdominales, perforación gastrointestinal, intestino isquémico o vólvulo, colangitis, colecistitis, pielonefritis asociada con obstrucción o absceso, infección necrosante de tejidos blandos, otras infecciones del espacio profundo como empiema o artritis séptica, e infecciones por dispositivos implantados), que estos se identifiquen y se inicie la intervención para su control, lo antes posible y siempre antes de 6 horas desde su evaluación en el SUH¹⁵⁷⁻¹⁶⁶. Dicha recomendación se uniría a las cinco medidas establecidas por la guías internacionales a realizar lo antes posible en el SUH (medir lactato, obtener hemocultivos, administrar antibióticos de amplio espectro, fluidoterapia y vasopresores de forma precoz)^{1,3,83}. Debe de realizarse una evaluación exhaustiva para determinar si existe un foco infeccioso concreto susceptible de ser identificado y controlado^{1,3,83}.

Pregunta PICO 16

Ante la sospecha de sepsis, ¿la utilización de un equipo multidisciplinar de sepsis o "código sepsis" comparada con la no utilización es más eficaz y seguro?

Recomendación

Se recomienda que los médicos del SUH se integren en los equipos multidisciplinarios de sepsis y lideren junto a otros especialistas (intensivistas, infectólogos, internistas, microbiólogos, etc.) la ejecución del código sepsis para activar desde el triaje o la primera atención del paciente el "paquete de medidas (en inglés *bundle*) momento cero o de reconocimiento" para detectar, prevenir la progresión y atender a los pacientes con infección grave y sepsis en el SUH.

Antecedentes, resumen de la evidencia encontrada y comentarios

La sepsis es una enfermedad catalogada como tiempo-dependiente, lo que significa que su atención tem-

Avance online de artículo en prensa

prana se ha relacionado con mejor pronóstico, por lo que es clave su detección inmediata para un inicio de tratamiento precoz^{1-3,158}. El retraso en el inicio del tratamiento se ha relacionado con peor pronóstico y mayor mortalidad. Para mejorar la detección de la sepsis en fases tempranas, y por tanto el pronóstico de esta enfermedad, se ha fomentado la creación de equipos multidisciplinarios de manejo de la Sepsis que se activan dentro del denominado "código sepsis"^{1-3,158,167,168}. Los 4 pilares del código sepsis son: formación continuada, detección precoz, rápida respuesta y atención multidisciplinar¹⁶⁷.

Las guías de SSC 2021 incluyen, dentro de sus recomendaciones, utilizar un programa de mejora del rendimiento para la sepsis, incluida la detección de sepsis para pacientes de alto riesgo con enfermedades agudas y procedimientos operativos estándar para su tratamiento¹.

El concepto de código sepsis ha emergido como un protocolo asistencial de carácter integral y dinámico, donde la clave es la detección temprana de pacientes sospechosos. Dicha detección precoz motivará un diagnóstico etiológico, el tratamiento inmediato tanto específico como de soporte, así como una monitorización de la respuesta de este síndrome^{167,168}. El código sepsis busca proporcionar una respuesta rápida, coordinada y eficiente ante una sospecha de sepsis. Sin embargo, para que este enfoque sea efectivo, debe incorporar no solo la identificación temprana de la enfermedad, sino también un enfoque multimodal y multidisciplinario que involucre a profesionales de diferentes disciplinas en el manejo de pacientes que están distribuidos en todas las áreas hospitalarias, con especial y elevada incidencia en los SUH (más del 60% de los casos de los diagnósticos de sepsis se producen en los SUH)^{1-3,158,167,168}.

El principal objetivo del código sepsis es la disminución de la mortalidad, así como promover un cambio de paradigma en la atención de la sepsis tanto a nivel asistencial, organizativo y educativo¹⁶⁷⁻¹⁶⁹.

En los últimos años distintas experiencias españolas han demostrado el enorme impacto en la mejor atención del paciente séptico en todas las áreas hospitalarias, de forma más marcada en los SUH y UCI^{158,167-169}. En más del 65% hospitales españoles, según un reciente estudio, cuando un paciente presenta una sospecha de sepsis, se activa un protocolo y un equipo multidisciplinario toma decisiones rápidas y coordinadas para iniciar el tratamiento de manera precoz. Esto no solo mejora las tasas de supervivencia y uso de recursos, sino que también disminuye las complicaciones a largo plazo y mejora la calidad de vida de los pacientes que sobreviven a la sepsis^{158,167-169}.

Cuando los médicos de los SUH se integran en el equipo sepsis y se implementan los protocolos se ha comprobado como mejora la realización de los paquetes de medidas recomendados (*bundle*), y se reducen la tasa de ingresos en UCI, la estancia hospitalaria y la mortalidad¹⁷⁰⁻¹⁷². Los paquetes de medidas (*bundles*) son fundamentales para asegurar que el manejo de la sepsis

sea sistemático, rápido y coordinado, lo que aumenta las probabilidades de supervivencia y mejora los resultados en pacientes con sepsis y SS. Además, ayuda a minimizar la variabilidad en la atención, pues aseguran que todos los pacientes reciban el mismo nivel de cuidado independientemente de la gravedad de su condición^{1,167-169,173}.

El código sepsis, al integrar un enfoque multimodal y multidisciplinario, ofrece una respuesta integral que mejora significativamente los resultados clínicos y optimiza el uso de los recursos hospitalarios. La clave está en la identificación temprana, el tratamiento rápido y el trabajo en equipo, lo que puede marcar la diferencia entre la vida y la muerte para los pacientes afectados por la sepsis.

Por todo lo dicho, en opinión de los autores, los médicos del SUH se deben integrar en los equipos multidisciplinarios de sus centros y liderar, junto a otros especialistas la ejecución del código sepsis para activar desde el triaje o la primera atención del paciente el "bundle momento cero o de reconocimiento" en el SUH y así detectar, prevenir la progresión y atender a los pacientes con infección grave y sepsis en el SUH.

Pregunta PICO 17

Ante la sospecha/confirmación de *shock* séptico, ¿la terapia antibiótica empírica precoz comparada con el inicio no precoz es más eficaz y seguro?

Recomendación

Para los pacientes adultos con el diagnóstico clínico de SS se recomienda la administración inmediata de la terapia antimicrobiana adecuada en la primera hora desde la llegada del paciente al SUH (en realidad lo antes posible, en cuanto se obtengan los accesos venosos y los HC, lo que no debe retrasar la administración del AB), ya que se ha confirmado el aumento de la mortalidad por cada hora de demora en la administración de la terapia AB.

Antecedentes, resumen de la evidencia encontrada y comentarios

Si bien en la pregunta PICO 9 se comentaba la existencia de controversia en los casos de sepsis posible, probable o confirmada en relación al momento ideal para administrar el AB en el SUH, ante la existencia de hipotensión relacionada con la sepsis o el posible diagnóstico de SS no hay controversia desde hace décadas^{118-120,122,174,175}. Y, en este sentido, desde el trabajo de Kumar *et al.*¹⁷⁴, donde se mostraba como por cada hora de retraso en la administración de AB durante las 6 horas siguientes desde el inicio de la hipotensión recurrente/persistente en el SS la supervivencia disminuye en promedio un 7,6%. Asimismo, para la segunda hora después del inicio de la hipotensión, la tasa de mortalidad intrahospitalaria aumentó significativamente en relación con la recepción de la terapia dentro de la primera hora con OR de 1,67 (IC 95%: 1,12-2,48)¹⁷⁴. Sherwin *et al.*¹⁷⁵ también concluyeron que los pacientes

Avance online de artículo en prensa

con *shock* séptico que recibían tratamiento AB adecuado en la primera hora tras el diagnóstico en el SUH presentaron el mayor beneficio en la reducción de la mortalidad.

En este sentido, las guías de la SSC 2021¹, en adultos con posible, probable o un confirmado SS recomiendan su administración en menos de una hora¹. En este caso, se trata de una "recomendación fuerte con evidencia de baja calidad".

En relación a la RS publicada por el GT-LATINFURG¹⁰⁴ en la Tabla 10 se muestran las recomendaciones sobre el momento para la administración de la terapia AB en los SUH en los pacientes con SS. Incluso cuando el *shock* solo es posible o probablemente originado por un proceso infeccioso, la recomendación es administrar el AB en la primera hora (en realidad lo antes posible).

Pregunta PICO 18

Sospecha de sepsis/infección grave, ¿el uso de técnicas moleculares de diagnóstico microbiológico asociadas a la extracción de hemocultivos es más costo-efectivo?

Recomendación

Para los pacientes adultos con el diagnóstico clínico de infección y sospecha de presentar bacteriemia y sepsis en el SUH se recomienda, de forma complementaria a la obtención de los HC, utilizar las TMDM si están disponibles como herramientas de ayuda para mejorar el diagnóstico microbiológico y el manejo del paciente al ser rentables en múltiples escenarios clínicos (por ejemplo cuando no existe equipo de sepsis, comisión de infectología o equipo de optimización del uso de los antibióticos –PROA–).

Antecedentes, resumen de la evidencia encontrada y comentarios

Tal y como se ha comentado en la pregunta PICO 8 y en opinión de los autores, con la evidencia presentada se podría sugerir la implementación de las TMDM como una herramienta valiosa en el manejo de pacientes con sepsis, como complemento de los HC en los SUH. Sin embargo, es crucial definir cuáles son los contextos clínicos (procesos infecciosos) donde podrían ser más eficaces, efectivos y eficientes. Candel *et al.*¹¹⁶ y Rapszky *et al.*¹¹⁷, en dos RS ya comentadas (pregunta PICO 8), mostraron cómo estas herramientas redujeron el tiempo hasta el diagnóstico, el tratamiento empírico inapropiado y la duración de la terapia AB, así como la duración de la estancia hospitalaria, lo que potencialmente podría conducir a ahorros de costos. En general, representan un avance significativo en el diagnóstico de enfermedades infecciosas, pues permiten intervenciones más precisas y oportunas. Pero, asimismo recuerdan que a día de hoy las TMDM no pueden reemplazar a los HC.

En este escenario, en cuanto a la relación coste-efectividad, el estudio de Shengchen *et al.*¹¹⁰ también sugiere que la implementación de TMDM podría conducir a

beneficios significativos en términos de duración de tratamiento, estancia hospitalaria y otros costos en pacientes con infecciones respiratorias inferiores. Finalmente, se han publicado dos revisiones^{176,177} que realizan específicamente un análisis del coste-beneficio de incorporar las TMDM a los HC en los SUH que también concluyen que en el manejo de la sepsis resultan muy prometedoras para mejorar los desenlaces de eficacia y seguridad, así como rentables en múltiples posibles escenarios clínicos (por ejemplo cuando no existe equipo de sepsis, comisión de infectología o equipo PROA).

Pregunta PICO 19

En los pacientes con sospecha o confirmación de *shock* séptico que inicien tratamiento con vasopresores ¿el nivel de presión arterial media mayor a 65 mmHg, comparada con < 65 mmHg, es más eficaz y seguro?

Recomendación

Para los pacientes adultos con el diagnóstico clínico de SS en los que ha sido necesario iniciar la administración de vasopresores, se recomienda conseguir de forma precoz una PAM $\geq$ 65 mmHg y mantenerla.

Antecedentes, resumen de la evidencia encontrada y comentarios

La PAM desempeña un papel fundamental en la determinación de la presión sistémica, la cual, a su vez, influye en el retorno venoso y el GC. Un incremento en la PAM generalmente resulta en un aumento del flujo sanguíneo en los tejidos y potencia el suministro de sangre tisular, lo que mejora la oxigenación y contribuye a normalizar las concentraciones de lactato en sangre < 2 mmol/L como medida indirecta y de monitorización^{1,133}. Aunque algunos tejidos, como el cerebro y los riñones, pueden regular su propio flujo sanguíneo, una PAM < 60 mmHg está asociada con una disminución en la perfusión de los órganos y por lo tanto puede contribuir a su disfunción^{1,132,133}. En este sentido es importante recordar la definición de sepsis y SS que se muestra en el glosario de términos (Tabla suplementaria 2 <https://revistaemergencias.org/extra/5189.pdf>).

Sin embargo, se desconoce si el valor objetivo de PAM de 65 mmHg que se emplea de forma consensuada para identificar a los pacientes en SS resulta beneficioso para todos los pacientes que presentan SS en el SUH. Esto se debe a la variabilidad existente, entre otros factores, en las distintas capacidades funcionales y comorbilidades de los enfermos (por ejemplo, cardiopatías, hipertensión arterial, enfermedad renal crónica) y tratamientos previos que estén tomando, lo cual podría influir en la fisiopatología de la sepsis, la respuesta del huésped y, por tanto, en las necesidades terapéuticas, que serán distintas para cada uno de ellos^{1,2}.

En este sentido, la SSC 2021 recomienda en adultos con SS que reciben vasopresores un objetivo inicial de PAM de 65 mmHg (en lugar de objetivos de PAM más altos), que cualifica como "recomendación fuerte con una calidad de evidencia moderada"¹.

Avance online de artículo en prensa

Tabla 14. Preguntas PICO y recomendaciones finales del documento ante la sospecha o confirmación de infección grave, sepsis y shock séptico en el servicio de urgencias hospitalario

Pregunta PICO	Recomendación
1. En adultos con < 65 años, ¿la escala qSOFA comparada con los criterios de SRIS, NEWS-2 y otras escalas/modelos, es un mejor predictor de sepsis para la evaluación inicial?	No utilizar qSOFA como la única herramienta predictora de sepsis. Se debe sospechar sepsis (y por tanto activar el código sepsis y comenzar con el <i>bundle</i> de reconocimiento desde el triaje) en aquel paciente que presente qSOFA ≥ 2 y/o SRIS ≥ 2 y/o NEWS-2 ≥ 5 (o 3 puntos en una variable).
2. En pacientes ≥ 65 años, ¿la escala qSOFA comparada con los criterios de SRIS, NEWS-2 y otras escalas/modelos, es un mejor predictor de sepsis para la evaluación inicial?	No utilizar qSOFA como la única herramienta predictora de sepsis (tanto para el diagnóstico como para su pronóstico). Se debe sospechar sepsis (y por tanto activar el código sepsis y comenzar con el <i>bundle</i> de reconocimiento desde el triaje) en aquel paciente ≥ 65 años que presente qSOFA ≥ 2 y/o SRIS ≥ 2 y/o NEWS-2 ≥ 4 (o 3 puntos en una variable), así como ≥ 1 puntos en la escala GYM.
3. ¿El uso del lactato sanguíneo en comparación con su no utilización mejora la precisión de la predicción pronóstica y mala evolución clínica?	Medir la concentración de lactato sanguíneo en la primera atención del paciente (traje) y ser incluida esta determinación en el "perfil sepsis". Además, para el diagnóstico de sepsis o infección grave, un lactato ≥ 2 mmol/L de peor pronóstico.
4. ¿El uso de la PCT en comparación con su no utilización mejora la precisión de la predicción diagnóstica de infección bacteriana?	Medir la concentración de PCT en la primera atención del paciente (traje) y ser incluida esta determinación en el "perfil sepsis". Además, una PCT $\geq 0,25$ ng/mL refuerza la sospecha de infección bacteriana.
5. En pacientes con sospecha de presentar bacteriemia, ¿el uso de la PCT en comparación con su no utilización mejora la precisión de la predicción de bacteriemia en los HC en los SUH?	Medir la concentración de PCT sérica. Además, una PCT $\geq 0,51$ ng/mL refuerza la sospecha de infección bacteriana con bacteriemia concomitante.
6. En pacientes con sospecha de presentar bacteriemia, ¿el uso de otros modelos predictivos en comparación con el modelo de Shapiro mejora la capacidad de predicción de bacteriemia de los HC extraídos en los SUH?	Utilizar los modelos de predicción de bacteriemia (MPB) SMPB-Toledo y MPB-INFURG-SEMES. Así, una puntuación ≥ 5 tras aplicar tanto el SMPB-Toledo, como el MPB-INFURG-SEMES refuerza de forma evidente la sospecha de infección bacteriana con bacteriemia concomitante.
7. ¿A qué pacientes se les debería extraer HC en el SUH, por el impacto que un aislamiento microbiológico representaría para su pronóstico, evolución y mortalidad?	Obtener HC de forma inmediata siempre que se confirme el diagnóstico de sepsis o shock séptico, la concentración de PCT sea $> 0,5$ ng/ml o se obtenga una puntuación ≥ 5 al aplicar tanto el SMPB-Toledo como el MPB-INFURG-SEMES.
8. ¿El uso de TMDM asociadas a la extracción de hemocultivos es más eficaz y seguro?	Para pacientes adultos con sospecha de presentar bacteriemia y sepsis en el SUH, de forma complementaria a la obtención de los HC, se recomienda disponer de las TMDM como herramientas de ayuda para mejorar el diagnóstico microbiológico y el manejo del paciente.
9. ¿La administración precoz de la antibioterapia empírica (< 3 horas desde la llegada al triaje del SUH) en comparación con la no administración o una administración diferida ($\geq 3-6$ horas) es más segura y eficaz?	Para los pacientes adultos con sospecha de presentar bacteriemia y sepsis se recomienda la administración precoz de la terapia antimicrobiana preferiblemente en las tres primeras horas (en realidad lo antes posible, en cuanto se pueda confirmar o se mantenga la sospecha sin encontrar otro diagnóstico distinto).
10. En la sospecha o confirmación de sepsis, ¿es la solución salina comparada con los cristaloideos balanceados, más efectiva y segura?	Para los pacientes adultos con signos de hipoperfusión o se constata la existencia de hipotensión por la sepsis, se recomienda el uso inmediato de soluciones balanceadas (como el Ringer Lactato) en lugar de la solución salina al 0,9% para la reanimación inicial en el SUH.

(Continúa)

El GT-LATINFURG diseñó y ha realizado, en base a lo establecido en el apartado de metodología según la lista de declaración PRISMA¹³ y los criterios de inclusión de la Tabla 4, una RS como en el resto de las preguntas PICO. Pero, aunque en la fase evaluación de elegibilidad se recuperaron un total de 11 artículos que se revisaron a texto completo, entre ellos 2 RS^{178,179} y 2 RS-métanálisis^{180,181}, todos se realizaron en UCI. Otros objetivos con cifras más altas (PAM 80-85 mmHg) no mostraron mejoras en la mortalidad e incluso en distintos subgrupos podrían tener peores desenlaces¹. Por ello, para los pacientes con SS en los que ha sido necesario iniciar la administración de vasopresores, el objetivo sería conseguir de forma precoz una PAM ≥ 65 mmHg y mantenerla.

Como conclusiones, dado que no se ha identificado ningún estudio a incluir que aborde la cuestión planteada específicamente en población de pacientes atendidos en el SUH, se sugiere el desarrollo de estudios diseñados con tal propósito y de calidad que lo analicen.

Pregunta PICO 20

Sospecha o confirmación de shock séptico ¿el ingreso precoz del paciente en la unidad de cuidados intensivos, comparado con el ingreso no precoz, es más eficaz y seguro?

Recomendación

Para los pacientes adultos con el diagnóstico clínico de sepsis y SS que requieren ingreso en la UCI se recomienda realizar una transferencia precoz (en realidad, lo antes que sea posible una vez que se haya activado el código sepsis e iniciado las medidas del "momento cero de reconocimiento y atención precoz en los SUH", en cuanto el paciente y la situación lo permita).

Antecedentes, resumen de la evidencia encontrada y comentarios

La sepsis puede progresar a SS y, en ocasiones, al fallecimiento del paciente. De los enfermos atendidos

Avance online de artículo en prensa

Tabla 14. Preguntas PICO y recomendaciones finales del documento ante la sospecha o confirmación de infección grave, sepsis y shock séptico en el servicio de urgencias hospitalario (Continuación)

Pregunta PICO	Recomendación
11. En el diagnóstico de shock séptico, ¿es la solución salina comparada con los cristaloideos balanceados más efectiva y segura?	Para los pacientes adultos con shock séptico en el SUH se recomienda el uso inmediato de soluciones balanceadas (como el Ringer Lactato) en lugar de la solución salina al 0,9% para la reanimación inicial en el SUH. Se recomienda el uso precoz de noradrenalina (NA) como vasopresor de elección para la reanimación inicial.
12. Sospecha o confirmación de shock séptico y con indicación de iniciar tratamiento con vasopresor, ¿la noradrenalina comparada con la dopamina/adrenalina/vasopresina/otros, es más eficaz y segura?	
13. En pacientes con sospecha o confirmación de shock séptico y con indicación de iniciar tratamiento con vasopresor, ¿su administración por catéter venoso periférico en comparación con la administración por catéter venoso central, es eficaz y segura?	Se sugiere para la administración inmediata de vasopresores (en este caso NA) que los catéteres venosos periféricos (proximales a la fosa cubital y de gran calibre) representan una alternativa válida para las primeras horas del shock séptico hasta conseguir una acceso venoso central.
14. Sospecha o confirmación de shock séptico con indicación de iniciar tratamiento con vasopresor, ¿la administración de vasopresores de forma precoz comparada con la administración tardía, es más eficaz y seguro?	Se sugiere que la administración de vasopresores sea precoz, ya que junto con la resucitación inicial con fluidos se asocia con un mayor control del shock y con una tendencia a la reducción de la mortalidad. Aunque, la decisión debe individualizarse según cada paciente y la monitorización hemodinámica.
15. La detección y el control precoz del foco (menos de 6 horas) en comparación con el no control del foco o control del foco diferido (más de 6-12 horas), ¿es más seguro y eficaz?	Para los pacientes con sepsis en los que se identifica un foco sería recomendable implementar cualquier intervención de control de dicho foco tan pronto como sea posible, con carácter precoz (antes de 6 horas).
16. Ante la sospecha de sepsis, ¿la utilización de un equipo multidisciplinar de sepsis o "código sepsis" comparada con la no utilización es más eficaz y seguro?	Se recomienda que los médicos del SUH se integren en los equipos multidisciplinarios de sepsis y lideren junto a otros especialistas la ejecución del Código Sepsis para activar desde el triaje el "Bundle momento cero o de reconocimiento" para detectar, prevenir la progresión y atender a los pacientes con infección grave y sepsis.
17. Ante la sospecha/confirmación de shock séptico, ¿la terapia antibiótica empírica precoz comparada con el inicio no precoz es más eficaz y seguro?	Se recomienda la administración inmediata de la terapia antimicrobiana adecuada en la primera hora desde la llegada del paciente al SUH (en realidad lo antes posible, en cuanto se obtengan los accesos venosos y los HC, lo que no debe retrasar la administración del AB).
18. Sospecha de sepsis/infección grave, ¿el uso de técnicas moleculares de diagnóstico microbiológico asociadas a la extracción de HC es más costo-efectivo?	Para pacientes adultos con sospecha de presentar bacteriemia y sepsis en el SUH se recomienda, de forma complementaria a la obtención de los HC, utilizar las TMDM si están disponibles para mejorar el diagnóstico microbiológico y el manejo del paciente al ser rentables en posibles escenarios clínicos (p ej. cuando no hay equipo PROA).
19. Sospecha o confirmación de shock séptico que inicien tratamiento con vasopresores ¿el nivel de PAM > 65 mmHg comparada con PAM < 65 mm Hg es más eficaz y seguro?	Para los pacientes adultos con shock séptico en los que ha sido necesario iniciar la administración de vasopresores se recomienda conseguir de forma precoz una PAM $\geq$ 65 mmHg y mantenerla.
20. Sospecha o confirmación de shock séptico ¿el ingreso precoz del paciente en la unidad de cuidados intensivos comparado con el ingreso no precoz es más eficaz y seguro?	Para los pacientes adultos con sepsis y shock séptico que requieren ingreso en la UCI se recomienda realizar una transferencia precoz (lo antes posible una vez que activado el código sepsis e iniciadas las medidas del "momento cero de reconocimiento y atención precoz").

PICO: Población/paciente, Intervención, Comparador y Outcomes/desenlaces; SUH: servicio de urgencias hospitalario; qSOFA: *quick Sepsis Related Organ Failure Assessment*; SRIS: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica; GYM: escala de predicción de mortalidad a 30 días de los pacientes mayores (Escala coma Glasgow < 15, taquipnea > 20 e índice de Charlson $\geq$ 3; referencia 74).

NEWS-2: *National Early Warning Score 2*; PCT: procalcitonina; TMDM: técnicas moleculares de diagnóstico microbiológico; PROA: programa de optimización del uso de antimicrobianos; HC: hemocultivos; PAM: presión arterial media; AB: antibiótico; UCI: unidad de cuidados intensivos.

en el SUH por sepsis y que están hemodinámicamente estables, el 17,8% progresan a SS en las 72 horas siguientes, con un aumento de la mortalidad a 30 días del 3,1% al 13,1%. Por ello es esencial identificar este subgrupo de pacientes para lograr un tratamiento inmediato y una transferencia a la UCI más rápida¹⁶⁸. Todo ello está en relación con el cumplimiento de los paquetes de medidas que se han ido estableciendo por las guías de la SSC para los SUH en las 6 horas, 3 horas o en la primera hora^{1,83,182,183}.

Las admisiones demoradas de pacientes con sepsis y SS desde el SUH se asocian con una falta del cumplimiento del paquete de medidas lo que, a su vez, se relaciona con un aumento de la mortalidad, la duración de la estancia en la UCI y en el hospital¹. Los datos sobre el momento óptimo para el traslado a la UCI provienen de estudios observacionales y bases de datos de registros donde, por ejemplo, se comunica un aumento en la mortalidad de la UCI del 1,5% por cada hora de

retraso en el traslado del SUH a la UCI^{1,184}. En la misma línea, otro estudio observacional multicéntrico con más de 50.000 pacientes confirmó que la mortalidad aumentaba cuando la estancia en el SUH superó las 6 horas (17% vs 12,9%, $p < 0,001$). Y, entre los supervivientes del hospital, el grupo de ingreso demorado tuvo una estancia hospitalaria más prolongada, una mortalidad más alta y tasas más altas de necesidad de ventilación mecánica y cateterismo venoso central¹⁸⁵.

La SSC 2021, para adultos con sepsis o SS que requieren ingreso en la UCI, sugiere ingresar a los pacientes en la UCI dentro de las 6 primeras horas, a modo de "recomendación débil, con evidencia de baja calidad"¹.

En la revisión realizada por el GT-LATINFURG solo se han encontrado estudios observacionales similares a los descritos. El de Zhang *et al.*, con 1.997 pacientes, en comparación con los pacientes con estancia en el SUH < 6 horas, aquellos que permanecieron entre 12 y 24 horas (OR de 1,82; IC 95%: 1,28 a 2,58) y > 24 horas

Tabla 15. Paquete de medidas (*Bundle*) momento cero de detección y atención precoz: pasos en el abordaje del paciente con sepsis en el servicio de urgencias hospitalario

1. A. Sospecha y detección inmediata del paciente con posible sepsis en el triaje y la anamnesis.
- B. Exploración física, valoración hemodinámica, respiratoria y de la consciencia:
PA (presión arterial), FC (frecuencia cardíaca), FR (frecuencia respiratoria), Tª (temperatura), Sat O₂ (saturación de oxígeno) por pulsioximetría, nivel de consciencia (Escala del Coma de Glasgow), glucemia capilar y diuresis.
2. Activación del Código Sepsis si:
qSOFA ≥ 2 o SRIS ≥ 2 o NEWS-2 ≥ 5 o qSOFA 1 + lactato ≥ 2 mmol/L.
Escala y criterios descritos en el texto del documento (Tablas 1 y 2 y en la introducción).
3. Confirmación diagnóstica y obtención de los estudios complementarios:
Perfil de sepsis (Tabla Suplementaria 2), hemocultivos (Tablas 6, 7 y 8) y otras pruebas microbiológicas y complementarias.
4. A. Elección y administración del tratamiento antimicrobiano adecuado inmediato o precoz:
En función de situación clínica y grado de sospecha o confirmación de la sepsis (Tabla 10).
B. Iniciar resucitación individualizada:
Estabilización clínica, respiratoria y hemodinámica. Fluidoterapia precoz/inmediata con cristaloideos balanceados ("Ringer lactato") individualizada y vasopresores (NA) de forma precoz por vía central o periférica. Objetivo PAM de 65 mmHg. Monitorización preferentemente con medidas dinámicas/ecocardiografía.
5. Confirmar/iniciar el control del foco precoz cuando proceda (cirugía, drenaje, etc.):
Radiología, radiología intervencionista y cirugía.
6. Valoración pronóstica (SOFA), decisión de destino del paciente con sepsis y en situación de *shock séptico* traslado a la UCI de forma precoz:
Escala SOFA (Tabla 1). Monitorización del lactato.

Nota: una vez realizada la sospecha (punto 1), el resto de medidas del paquete (*bundle*) se realizarán consecutivamente o simultáneamente alguna de ellas en función de la gravedad y valoración individual.

qSOFA: *quick Sepsis Related Organ Failure Assessment*; SRIS: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica; NA: noradrenalina. NEWS-2: *National Early Warning Score 2*; UCI: unidad de cuidados intensivos.

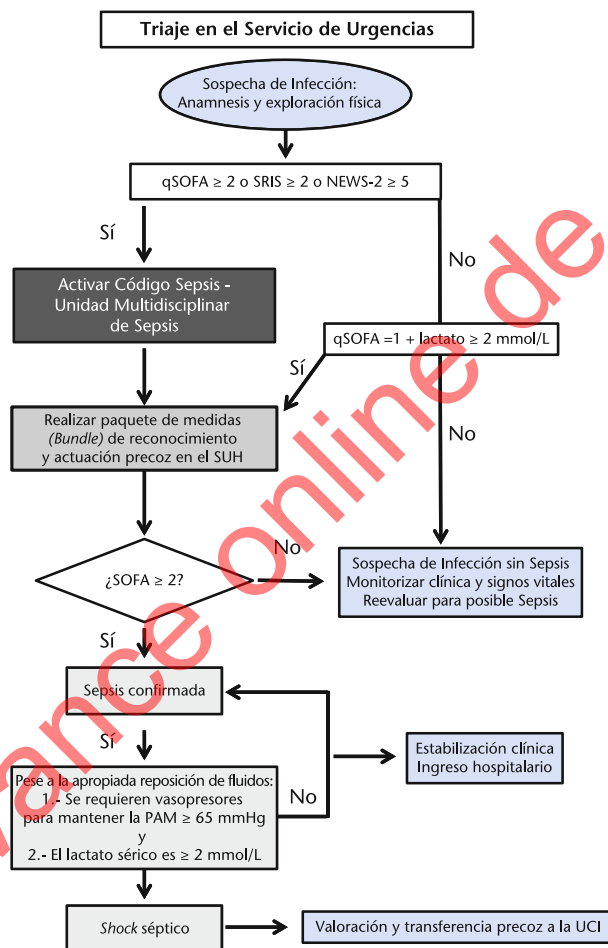


Figura 3. Algoritmo de actuación ante la sospecha de sepsis. qSOFA: *quick Sepsis-related Organ Failure Assessment*; SRIS: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica; NEWS-2: *National Early Warning Score*; SOFA: *Sequential-related Organ Failure Assessment*; PAM: presión arterial media; UCI: unidad de cuidados intensivos.

(OR de 1,79; IC 95%: 1,27 a 2,52) mostraron un riesgo de muerte mayor¹⁸⁶.

Por todo lo comentado, para aquellos pacientes con sepsis y SS que requieran ingreso en UCI, este se debe hacer lo antes posible, junto con la puesta en marcha del paquete de medidas desde el momento cero y la activación del código sepsis.

Discusión y conclusiones

Una vez revisadas y comentadas las veinte preguntas PICO consideradas por los autores en relación a la atención del paciente con infección grave, sepsis y SS en los SUH, así como las recomendaciones consensuadas en relación a cada una de ellas (Tablas 3 y 14) y las realizadas previamente por el GT-LATINFURG en otros documentos de consenso previos^{2,3}, en la Tabla 15 se muestran los pasos en el abordaje del paciente con sepsis en el SUH [el llamado "paquete de medidas (*Bundle*) momento cero de detección y atención precoz"], que de forma gráfica se muestran también en la Figura 1. En la Figura 3 se muestra el algoritmo de actuación en el SUH ante la sospecha de sepsis. Disponible Figura 3 como material suplementario en: <https://revistaemergencias.org/extra/5189.pdf>

Cabe decir como limitación de la elaboración de este DC que según la herramienta de evaluación AGREE II²⁸ no se han incluido ni tenido en cuenta los puntos de vista de la población diana (pacientes y ciudadanos en general), ni se ha definido un procedimiento para una futura actualización de este DC, por lo que, siguiendo la evaluación AGREE II, en su puntos 5 y 17, respectivamente, no alcanzaría la máxima puntuación.

Estas recomendaciones deben modularse y adaptarse en función de las características locales y posibilidades existentes en cada entorno, pero en todos los casos con el mismo objetivo: intentar superar los déficits, barreras y

Avance online de artículo en prensa

controversias existentes para mejorar en todo lo posible la atención de los pacientes con infección grave y sepsis en los SUH. Además, es evidente la necesidad de generar evidencia de calidad, que responda a las preguntas todavía en discusión, como pueden ser el tiempo de administración del AB, la incorporación efectiva de TMDM, de los sistemas de alarma y de la inteligencia artificial.

Finalmente, es crucial participar y consensuar la implementación de todas estas medidas en un equipo multidisciplinar del centro hospitalario (código sepsis: medicina intensiva, hospitalización, enfermedades infecciosas y microbiología, servicios quirúrgicos, etc.), así como la transferencia y continuidad asistencial a la UCI y la hospitalización convencional, que permita continuar de forma adecuada y coordinada los cuidados y medidas implementadas en los SUH.

Avales científicos: La Federación Latinoamericana de Medicina de Emergencias (FLAME), en representación de las Sociedades Científicas y Asociaciones de sus países miembros, y la Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias (SEMES) han considerado y han concedido el aval científico y se adhieren al contenido de este Documento de Consenso.

Conflicto de intereses: Todos los autores declaran no tener conflictos de interés en relación con este artículo. Ningún autor ha recibido compensación económica ni de ningún tipo por participar en este trabajo.

Financiación: Los autores declaran la no existencia de ninguna financiación en relación al presente artículo por parte de ningún organismo público o privado.

Responsabilidades éticas: Todos los autores han confirmado el mantenimiento de la confidencialidad y respeto de los derechos de los pacientes en el documento de responsabilidades del autor, acuerdo de publicación y cesión de derechos a EMERGENCIAS.

Artículo no encargado por el Comité Editorial y con revisión externa por pares.

Anexo 1: Otros miembros del grupo de trabajo de Sepsis-Infección Grave del GT-LATINFURG que han revisado y aceptado el contenido del Documento de Consenso: Asociación Brasileña de Medicina de Emergencias (ABRAMADE): Helio Penna Guimarães, Maria Camila Lunardi, Fernando Soares Varela Luiz, Ian Ward Abdalla Maia, Ana Maria de Rocha Freitas, Uri Adrian Prync Flato; Asociación Colombiana de Especialistas en Medicina de Urgencias y Emergencias (ACEM): Fabian Andrés Rosas Romero, Luis Felipe Duque Sierra, Luis Eduardo Vargas Téllez; Asociación Costarricense de Médicos Emergenciólogos (ASOCOME): Oscar Esteban Buitrago Carazo, Javier Chavarría Campos, Alejandro Moyá Álvarez; Asociación Nicaragüense de Medicina de Emergencias (ANME): Carolina Ulloa González; Asociación Salvadoreña de Emergencias (ASAE): Carlos Enrique Alberto Orellana Jiménez; Sociedad Argentina de Emergencias (SAE): Darío Eduardo García, Marcelo Rodrigo Rodríguez, Regina Gualco, Nazareno Galvanisi, Edgardo Menéndez, Gonzalo Camargo, Matías José Fosco; Sociedad Chilena de Medicina de Urgencias (SOCHIMU): Luis Ignacio Enberg Gaete, Allan Mix Vidal, Ulises González-Bascuñán, Pablo Rene Aguilera Fuenzalida; Sociedad Dominicana de Emergencias (SO-DOEM): Hayro González; Sociedad Ecuatoriana de Medicina de Emergencias y Desastres (SEMED): Nelson Rodrigo Laica Saliema, Rafael Salazar; Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias (SEMES): Agustín Julián-Jiménez, Juan González del Castillo, Francisco Javier Candel González, Ángel Estella, Julio Javier Gamazo del Río, Ferrán Llopis Roca, Raúl López Izquierdo, Rafael Rubio Díaz, Gema Delgado Cárdenas, Rocío Lorenzo Álvarez, Neus Robert Boter, Manuel José Vázquez Lima, Rigoberto del Río, Alejandro Martín Quirós, Victoria Gutiérrez Bueno, Miranda Sánchez Trujillo, Marco Antonio Esquivias Campos, Eric Jorge García Lamberechts, Edgar Lazcano Jakimczuk; Sociedad Mexicana de Medicina de Emergencias (SMME.AC): Graciela Merinos-Sánchez, Diego Armando Santillán-Santos, Luis Antonio Gorordo-Delsol, Jesús Daniel López Tapia, Javier Saavedra Uribe, Luis Daniel Sánchez Arreola; Sociedad Paraguaya de Emergencias Médicas (SPEM): Clarisa Da Costa, Ariel José Fretes; Sociedad Peruana de Medicina de Emergencias y Desastres (SPMED): Luis Honorio, Luis Melchor Loro Chero; Sociedad Venezolana de Medicina de Emergencias y Desastres (SVMED): Mercedes Vivas, Diego Grajales López.

Anexo 2: Expertos externos al GT-LATINFURG que han revisado y aceptado el contenido del Documento de Consenso: Asociación Latinoamericana de Cooperación en Emergencias Médicas y Desastres (ALACED): Luis Eduardo Vargas Téllez; Asociación Panameña de Medi-

na de Emergencias (ASPAME): José Miguel Sánchez; Sociedad Boliviana de Emergenciología (SOBOEM): Patricia Torrico Bautista, Oliver Bernal Flores; Sociedad Uruguaya de Emergencistas (SUE): Blauco Fabricio Rodríguez Andrada; Colegio Australiano de Medicina de Emergencia (ACEM): Anthony Cross; Asociación Mexicana de Medicina de Urgencias y Desastres (AMUDEM): Ricardo Bañuelos Huerta, Fabián Chable Chan, Sergio German Burgos Salcedo; Sociedad Peruana de Medicina Intensiva y Sociedad Peruana de Pediatría: Raffo Escalante-Kanashiro; Comisión de Urgencias de la Sociedad Española de Medicina de Laboratorio (SEMEDLAB): Luis García de Guadiana-Romualdo; Universidad Autónoma de Bucaramanga de Colombia: Paul Anthony Camacho López; Hospital Edgardo Rebagliati Martins de Perú: Jessica Milagros Calchín Cuela; Código Sepsis, España: Marcio Borges Sa.

Bibliografía

- 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;47:1181-247.
- Julián-Jiménez A, Supino M, López Tapia JD, Ulloa González C, Vargas Téllez LE, González del Castillo J, et al. Puntos clave y controversias sobre la sepsis en los servicios de urgencias: propuestas de mejora para Latinoamérica. *Emergencias.* 2019;31:123-35.
- Julián-Jiménez A, Gorordo-Delsol LA, Merinos-Sánchez G, Santillán-Santos DA, Rosas Romero FA, Sánchez Arreola D, et al. Declaración de Guadalajara: una visión constructiva desde el servicio de urgencias a partir de la Surviving Sepsis Campaign 2021. *Emergencias.* 2023;35:53-64.
- 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;395:200-11.
- Bauer M, Gerlach H, Vogelmann T, Preissing F, Stiefel J, Adam D. Mortality in sepsis and septic shock in Europe, North America and Australia between 2009 and 2019—results from a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2020;24:239.
- 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;315:801-10.
- Litell JM, Guirgis F, Driver B, Jones AE, Puskasich MA. Most emergency department patients meeting sepsis criteria are not diagnosed with sepsis at discharge. *Acad Emerg Med.* 2021;28:745-52.
- De Groot B, Jessen MK, Nickl CH. The new 2021 Surviving Sepsis Guidelines: an emergency department perspective may be more effective. *Eur J Emerg Med.* 2022;29:5-6.
- Yealy DM, Mohr NM, Shapiro NI, Venkatesh A, Jones AE, Self WH. Early care of adults with suspected sepsis in the emergency department and out-of-hospital environment: a consensus-based task force report. *Ann Emerg Med.* 2021;78:1-19.
- Julián-Jiménez A, García DE, González del Castillo J, López Tapia JD. De la guías internacionales "Campaña para sobrevivir a la sepsis 2021" a las guías para "Detectar, prevenir la progresión y atender a los pacientes con infección grave en urgencias" elaboradas por urgenciólogos. *Emergencias.* 2022;34:471-3.
- 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;101:1644-55.
- Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med.* 2003;29:530-8.
- 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;315:762-74.
- Freund Y, Lemachatti N, Krastinova E, Van Laer M, Claessens YE, Avondo A, et al; French Society of Emergency Medicine Collaborators Group. Prognostic Accuracy of Sepsis-3 Criteria for In-Hospital Mortality Among Patients With Suspected Infection Presenting to the Emergency Department. *JAMA.* 2017;317:301-8.
- Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al; Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Med.* 1996;22:707-10.
- Hunt A. Sepsis: an overview of the signs, symptoms, diagnosis, treatment and pathophysiology. *Emerg Nurse.* 2019;27:32-41.
- Holub M, Závada J. Clinical aspects of sepsis. *Contrib Microbiol.* 2011;17:12-30.

Avance online de artículo en prensa

- 18 Royal College of Physicians. National Early Warning Score (NEWS) 2: Standardizing the assessment of acute-illness severity in the NHS. Updated report of a working party. Londres: RCP; 2017.
- 19 Arévalo Buitrago P, Morales Cané I, Olivares Luque E, Guler I, Rodríguez Borrego MA, López Soto PJ. Capacidad predictiva de las escalas de alerta temprana en los servicios de urgencias hospitalarias. Revisión sistemática y metanálisis. *Emergencias*. 2021;33:374-81.
- 20 Kim HJ, Ko RE, Lim SY, Park S, Suh GY, Lee YJ. Sepsis Alert Systems, Mortality, and Adherence in Emergency Departments: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Netw Open*. 2024;7:e2422823.
- 21 Damiani E, Donati A, Serafini G, Rinaldi L, Adrario E, Pelaia P, et al. Effect of performance improvement programs on compliance with sepsis bundles and mortality: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *PLoS One*. 2015;10:e0125827.
- 22 Islam MM, Nasrin T, Walther BA, Wu CC, Yang HC, Li YC. Prediction of sepsis patients using machine learning approach: A meta-analysis. *Comput Methods Programs Biomed*. 2019;170:1-9.
- 23 Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:71.
- 24 Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017;358:j4008.
- 25 Cook DA, Reed DA. Appraising the Quality of Medical Education Research Methods: The Medical Education Research Study Quality Instrument and the Newcastle-Ottawa Scale-Education. *Acad Med*. 2015;90:1067-76.
- 26 Sterne JAC, Savovic J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019;366:14898.
- 27 Igelström E, Campbell M, Craig P, Katikireddi SV. Cochrane's risk of bias tool for non-randomized studies (ROBINS-I) is frequently misapplied: A methodological systematic review. *J Clin Epidemiol*. 2021;140:22-32.
- 28 AGREE II: Advancing guideline development, reporting and evaluation in healthcare. [internet]. (Consultado 28 Agosto 2025). Disponible en: <https://www.agreetrust.org/resource-centre/agree-ii/agree-ii-publications/>
- 29 Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al; GRADE Working Group. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;336:924-6.
- 30 Serafim R, Gomes JA, Salluh J, Póvoa P. A Comparison of the QuickSOFA and Systemic Inflammatory Response Syndrome Criteria for the Diagnosis of sepsis and Prediction of Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Chest*. 2018;153:646-55.
- 31 Fernando SM, Tran A, Taljaard M, Cheng W, Rochwerg B, Seely AJE, et al. Prognostic Accuracy of the Quick Sequential Organ Failure Assessment for Mortality in Patients With Suspected Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2018;168:266-75.
- 32 Hamilton F, Arnold D, Baird A, Albur M, Whiting P. Early Warning Scores do not accurately predict mortality in sepsis: A meta-analysis and systematic review of the literature. *J Infect*. 2018;76:241-8.
- 33 Herwanto V, Shetty A, Nalos M, Chakraborty M, McLean A, Eslick GD, et al. Accuracy of quick sequential organ failure assessment score to predict sepsis mortality in 121 studies including 1,716,017 individuals: A systematic review and meta-analysis. *Crit Care Explor*. 2019;1:e0043.
- 34 Song JU, Sin CK, Park HK, Shim SR, Lee J. Performance of the quick Sequential (sepsis-related) Organ Failure Assessment score as a prognostic tool in infected patients outside the intensive care unit: A systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2018;22:28.
- 35 Churpek MM, Snyder A, Han X, Sokol S, Pettit N, Howell MD, et al. Quick Sepsis-related Organ Failure Assessment, Systemic Inflammatory Response Syndrome, and Early Warning Scores for Detecting Clinical Deterioration in Infected Patients outside the Intensive Care Unit. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195:906-11.
- 36 Bolanaki M, Lisab K, Mikkelsen B, Rond D, Kireng G, Frankj H, et al. Current sepsis management practices in European emergency departments: the ISG-emergency department European Survey. *Eur J Emerg Med*. 2025; 32:368-76.
- 37 Liu VX, Lu Y, Carey KA, Gilbert ER, Afshar M, Akel M, et al. Comparison of early warning scoring systems for hospitalized patients with and without infection at risk for in-hospital mortality and transfer to the intensive care unit. *JAMA Netw Open*. 2020;3:e205191.
- 38 Green SL, Smith MTD, Cairns C, Clarke DL, Bruce J, Bekker W, et al. The Combined SIRS+qSOFA (qSIRS) Score is More Accurate Than qSOFA Alone in Predicting Mortality in Patients with Surgical Sepsis in an LMIC Emergency Department. *World J Surg*. 2020;44:21-9.
- 39 Chua WL, Rusli KDB, Aitken LM. Early warning scores for sepsis identification and prediction of in-hospital mortality in adults with sepsis: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Nurs*. 2024;33:2005-18.
- 40 Oduncu AF, Kıyan GS, Yalçın 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.
- 41 Julián-Jiménez A, Candel-González FJ, González Del Castillo J. Usefulness of inflammation and infection biomarkers in the Emergency Department. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2014;32:177-90.
- 42 Vincent JL, Bogossian E, Menozzi M. The Future of Biomarkers. *Crit Care Clin*. 2020;36:177-87.
- 43 Yañez MC, Salido Mota M, Fuentes Ferrer M, Julián-Jiménez A, Piñera P, Llopis F, et al. Comparison of different strategies for short-term death prediction in the infected older patient. *Rev Esp Quimioter*. 2019;32:156-64.
- 44 Julián-Jiménez A, Yañez MC, González-Del Castillo J, Salido-Mota M, Mora-Ordóñez B, Arranz-Nieto MJ, et al. Prognostic power of biomarkers for short-term mortality in the elderly patients seen in Emergency Departments due to infections. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2019;37:11-8.
- 45 Moncada-Gutiérrez D, Vázquez-Tirado GA, Meregildo-Rodríguez ED, Quirós-Castañeda CV, Cuadra-Campos M, Abanto-Montalván PH, et al. Lactate-enhanced-qSOFA (LqSOFA) score as a predictor of in-hospital mortality in patients with sepsis: systematic review and meta-analysis. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2025;51:33.
- 46 Rubio-Díaz R, Julián-Jiménez A, González Del Castillo J, García-Lamberechts EJ, Huarte Sanz I, Navarro Bustos C, et al. Ability of lactate, procalcitonin, and criteria defining sepsis to predict 30-day mortality, bacteremia, and microbiologically confirmed infection in patients with infection suspicion treated in emergency departments. *Emergencias*. 2022;34:181-9.
- 47 Julián-Jiménez A, Rubio-Díaz R, González Del Castillo J, García-Lamberechts EJ, Huarte Sanz I, Navarro Bustos C, et al. Ability of qSOFA1-lactate to predict 30-day mortality in patients seen for infection in the Emergency Department]. *Rev Esp Quimioter*. 2023;36:408-15.
- 48 Tong-Minh K, Welten I, Endeman H, Hagenaars T, Ramakers C, Gommers D, et al. Predicting mortality in adult patients with sepsis in the emergency department by using combinations of biomarkers and clinical scoring systems: a systematic review. *BMC Emerg Med*. 2021;21:70.
- 49 de Rafael-González E, Cabañas-Morafraila J, Serrano-Martín L, Julián-Jiménez A, Torres-Fernández M, Chaves-Prieto E, et al. Ability of mid-regional proadrenomedullin (MR-proADM) to predict poor clinical outcome and stratify prognosis in adult patients seen for suspected infection in the Emergency Department. *Rev Esp Quimioter*. 2025;38:319-34.
- 50 Graziadio S, O'Leary RA, Stocken DD, Power M, Allen AJ, Simpson AJ, et al. Can mid-regional pro-adrenomedullin (MR-proADM) increase the prognostic accuracy of NEWS in predicting deterioration in patients admitted to hospital with mild to moderately severe illness? A prospective single-centre observational study. *BMJ Open*. 2019;8:e020337.
- 51 González Del Castillo J, Clemente-Callejo C, Llopis F, Irimia A, Oltra-Hostalet F, Rechner C, et al; INFURG-SEME investigators. Midregional proadrenomedullin safely reduces hospitalization in a low severity cohort with infections in the ED: a randomized controlled multi-centre interventional pilot study. *Eur J Intern Med*. 2021;88:104-13.
- 52 González del Castillo J, Wilson DC, Clemente-Callejo C, Román F, Bardés-Robles I, Jiménez I, et al. Biomarkers and clinical scores to identify patient populations at risk of delayed antibiotic administration or intensive care admission. *Crit Care*. 2019;23:335.
- 53 Peng K, Zhang X, Li Q, Luo Z. Presepsin as a diagnostic biomarker for sepsis across neonates, children, and adults: A meta-analysis. *Biomol Biomed*. 2025. doi: 10.17305/bb.2025.12909.
- 54 Herrero-Puente P, Eugen-Olsen J, Ferreras Amez JM, Gamazo Del Río J, Prieto-García B, de Las Heras-Valladolid A, et al. Value of the soluble urokinase-type plasminogen activator receptor as a predictor of prognosis in patients attended in hospital emergency departments. *Emergencias*. 2024;36:17-24.
- 55 Rubio Díaz R, de Rafael González E, Martín Torres E, Valera Núñez E, López Martos AM, Melguizo Melguizo D, et al. Prognostic power of soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) for short-term mortality in patients seen in Emergency Departments due to infections]. *Rev Esp Quimioter*. 2022;35:50-62.
- 56 Huang Q, Xiong H, Yan P, Shuai T, Liu J, Zhu L, et al. The Diagnostic and Prognostic Value of suPAR in Patients with Sepsis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Shock*. 2020;53:416-25.
- 57 Liang J, Cai Y, Shao Y. Comparison of presepsin and Mid-regional

Avance online de artículo en prensa

- pro-adrenomedullin in the diagnosis of sepsis or septic shock: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2023;23:288.
- 58 Jiang J, Yang J, Mei J, Jin Y, Lu Y. Head-to-head comparison of qSOFA and SIRS criteria in predicting the mortality of infected patients in the emergency department: a meta-analysis. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2018;26:56.
 - 59 Ruan H, Ke D, Liao D. Prognostic Accuracy of qSOFA and SIRS for Mortality in the Emergency Department: A Meta-Analysis and Systematic Review of Prospective Studies. *Emerg Med Int.* 2022;2022:1802707.
 - 60 Wang C, Xu R, Zeng Y, Zhao Y, Hu X. A comparison of qSOFA, SIRS and NEWS in predicting the accuracy of mortality in patients with suspected sepsis: A meta-analysis. *PLoS One.* 2022;17:e0266755.
 - 61 Svendsen M, Steindal SA, Hamilton Larsen M, Trygg Solberg M. Comparison of the systematic inflammatory response syndrome and the quick sequential organ failure assessment for prognostic accuracy in detecting sepsis in the emergency department: A systematic review. *Int Emerg Nurs.* 2023;66:101242.
 - 62 Qiu X, Lei YP, Zhou RX. SIRS, SOFA, qSOFA, and NEWS in the diagnosis of sepsis and prediction of adverse outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2023;21:891-900.
 - 63 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;8:1128.
 - 64 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;37:1490-7.
 - 65 Shah P, Keswani S, Yamaguchi L, Shetty K, Bengue E, Gheriani AG, et al. The Effect of Adding Procalcitonin to the Systemic Inflammatory Response Syndrome (Sirs) and Quick Sepsis-Related Organ Failure Assessment (qSOFA) Scoring System in Predicting Sepsis Mortality. *Cureus.* 2022;14:e31740.
 - 66 Manrique Abril F, Mendez Fandiño Y, Herrera-Amaya G, Rodriguez J, Manrique-Abril R. Procalcitonin test for diagnosis of sepsis or septic shock: systematic review of literature and metanalysis. *Infection.* 2019;23:133-42.
 - 67 Chuang CL, Yeh HT, Niu KY, Chen CB, Seak CJ, Yen CC. Diagnostic performances of procalcitonin and C-reactive protein for sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Emerg Med.* 2025;32:248-58.
 - 68 Eisinger GJ, Hosler K, Crouser ED, Herman DD. Diagnostic Performance of Monocyte Distribution Width for the Detection of Sepsis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Coll Emerg Physicians Open.* 2025;6:100073.
 - 69 Esposito JE, D'Amato M, Parruti G, Polilli E. Monocyte Distribution Width for Sepsis Diagnosis in the Emergency Department and Intensive Care Unit: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Mol Sci.* 2025;26:7444.
 - 70 Díaz-González S, Martín-Conty JL, del Pozo Vegas C, López-Izquierdo R, Martín-Rodríguez F, Sanz-García A. Impacto de los biomarcadores en el punto de atención sobre la capacidad predictiva de las escalas de alerta temprana en cuidados prehospitalarios: revisión sistemática y metanálisis. *Emergencias.* 2025;37:281-92.
 - 71 Martín S, Pérez A, Aldecoa C. Sepsis and Immunosenescence in the Elderly Patient: A Review. *Front Med (Lausanne).* 2017;4:20.
 - 72 Opal SM, Girard TD, Ely EW. The immunopathogenesis of sepsis in elderly patients. *Clin Infect Dis.* 2005;41 Supl 7:S504-12.
 - 73 Estella A, Gamazo-Del Río J, Álvarez-Manzanares J, Julián-Jiménez A, González Del Castillo J. Prognostic accuracy of qSOFA according to the site of infection in older patient attended in Emergency Department. *Eur J Intern Med.* 2018;50:e13-e15.
 - 74 González Del Castillo J, Escobar-Curbelo L, Martínez-Ortiz de Zárate M, Llopis-Roca F, García-Lamberechts J, Moreno-Cuervo Á, et al; Representing the Infectious Disease Group of Spanish Emergency Medicine Society. GYM score: 30-day mortality predictive model in elderly patients attended in the emergency department with infection. *Eur J Emerg Med.* 2017;24:183-8.
 - 75 González Del Castillo J, Julián-Jiménez A, González-Martínez F, Álvarez-Manzanares J, Piñera P, Navarro-Bustos C, et al. Prognostic accuracy of SIRS criteria, qSOFA score and GYM score for 30-day-mortality in older non-severely dependent infected patients attended in the emergency department. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2017;36:2361-9.
 - 76 García-Lamberechts EJ, Fuentes Ferrer M, Fernández-Alonso C, Burillo-Putze G, Aguiló S, Alquezar-Arbé A, et al. Predictive usefulness of qSOFA, NEWS and GYM scores in the elderly patient: EDEN-5 study. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2024;42:468-77.
 - 77 Del Portal DA, Shofer F, Mikkelsen ME, Dorsey PJ, Gaieski DF, Goya IM, et al. Emergency department lactate is associated with mortality in older adults admitted with and without infections. *Acad Emerg Med.* 2010;17:260-8.
 - 78 Julián-Jiménez A, González del Castillo J, Martínez Ortiz M, Arranz-Nieto MJ, González Martínez F, Piñera-Salmerón P, et al. Short-term prognostic factors in the elderly patients seen in emergency departments due to infections. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2017;35:214-9.
 - 79 García-Lamberechts EJ, Martín-Sánchez FJ, Julián-Jiménez A, Llopis F, Martínez-Ortiz de Zárate M, Arranz-Nieto MJ, et al. Infection and systemic inflammatory response syndrome in older patients in the emergency department: a 30-day risk model. *Emergencias.* 2018;30:241-6.
 - 80.-Borthwick HA, Brunt LK, Mitchem KL, Chaloner C. Does lactate measurement performed on admission predict clinical outcome on the intensive care unit? A concise systematic review. *Ann Clin Biochem.* 2012;49:391-4.
 - 81 Liu G, An Y, Yi X. Early lactate levels for prediction of mortality in patients with sepsis or septic shock: A meta-analysis. *Int J Exp Med.* 2017;10:37-47.
 - 82 Khodashahi R, Sarjamee S. Early lactate area scores and serial blood lactate levels as prognostic markers for patients with septic shock: a systematic review. *Infect Dis (Lond).* 2020;52:451-63.
 - 83 Levy MM, Evans LE, Rhodes A. The surviving sepsis campaign bundle: 2018 update. *Crit Care Med.* 2018; 46:997-1000.
 - 84 Alshikh SM. Role of serum lactate as prognostic marker of mortality among emergency department patients with multiple conditions: A systematic review. *SAGE Open Med.* 2023;11:20503121221136401.
 - 85 Gill A, Ackermann K, Hughes C, Lam V, Li L. Does lactate enhance the prognostic accuracy of the quick Sequential Organ Failure Assessment for adult patients with sepsis? A systematic review. *BMJ Open.* 2022;12:e060455.
 - 86 Londoño J, León AL, Rodríguez F, Barrera L, de la Roca G, Dennis R, et al. Láctico sérico en urgencias como factor pronóstico en pacientes con sepsis sin hipotensión. *Med Clin (Barc).* 2013;141:246- 51.
 - 87 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;224:400-16.
 - 88 Zaki HA, Bensliman S, Bashir K, Iftikhar H, Fayed MH, Salem W, et al. Accuracy of procalcitonin for diagnosing sepsis in adult patients admitted to the emergency department: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev.* 2024;13:37.
 - 89 Cabañas Morafraille J, de Rafael González E, Serrano Martín L, Rubio Díaz R, Torres Fernández M, Heredero Gálvez E, et al. Diagnostic power of LIAISON MeMed VB® for bacterial infection in adults patients seen in Emergency Departments due to infections. *Rev Esp Quimioter.* 2024;37:486-97.
 - 90 Julián-Jiménez A, Candel González FJ, González-Del Castillo J. Usefulness of biomarkers to predict bacteremia in patients with infection in the emergency department. *Rev Esp Quimioter.* 2017;30:245-56.
 - 91 Julián-Jiménez A, Rubio-Díaz R, González-Del Castillo J, Candel González FJ. New predictive models of bacteremia in the emergency department: a step forward. *Rev Esp Quimioter.* 2022;35:344-56.
 - 92 Julián-Jiménez A, García DE, Merinos-Sánchez G, García de Guadiana-Romualdo L, González Del Castillo J. Diagnostic accuracy of procalcitonin for bacteremia in the emergency department: a systematic review. *Rev Esp Quimioter.* 2024;37:29-42.
 - 93 Yañez Palma MC, Roman F, Llopis-Roca F, Fragiel M, Julián Jiménez A, Martín-Sánchez FJ, et al. Utility of the medial region of pro-adrenomedullin for the detection of true bacteremia in elderly patients treated in the emergency department for suspected infection. *Rev Esp Quimioter.* 2024;37:78-87.
 - 94 Xiao H, Zhang H, Wang Y, Tan Z, Sun X, et al. Comparison among Presepsin, Procalcitonin, and C-Reactive Protein in predicting blood culture positivity and pathogen in sepsis patients. *Shock.* 2024;61:387-394.
 - 95 Shapiro NI, Wolfe RE, Wright SB, Moore R, Bates DW. Who needs a blood culture? A prospectively derived and validated prediction rule. *J Emerg Med.* 2008;35:255-64.
 - 96 Julián-Jiménez A, Zafar Iqbal-Mirza S, De Rafael González E, Estévez-González R, Serrano-Romero de Ávila V, Heredero-Gálvez E, et al. Modelo SMPB-Toledo para predecir bacteriemia en los pacientes atendidos por infección en el servicio de urgencias. *Emergencias.* 2020;32:81-9.
 - 97 Julián-Jiménez A, González del Castillo J, García-Lamberechts EJ, Huarte Sanz I, Navarro Bustos C, Rubio Díaz R, et al. A bacteraemia risk prediction model: development and validation in an emergency medicine population. *Infection.* 2022;50:203-21.
 - 98 Julián-Jiménez A, García DE, García de Guadiana-Romualdo L, Merinos-Sánchez G, Candel González FJ. Models to predict bacteremia in the emergency department: a systematic review. *Emergencias.* 2024;36:48-62.

Avance online de artículo en prensa

- 99 Lee J, Hwang SS, Kim K, Jo YH, Lee JH, Kim J, et al. Bacteraemia prediction model using a common clinical test in patients with community-acquired pneumonia. *Am J Emerg Med*. 2014;32:700-4.
- 100 Kaal AG, Meziyerh S, van Burgel N, Dane M, Kofschoten NE, Mahajan P, et al. Procalcitonin for safe reduction of unnecessary blood cultures in the emergency department: Development and validation of a prediction model. *J Infect*. 2024;89:106251.
- 101 Aita T, Nakagawa H, Takahashi S, Naganuma T, Anan K, Banno M, et al. Utility of shaking chills as a diagnostic sign for bacteremia in adults: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med*. 2024;22:240.
- 102 Gamazo Del Río JJ, López Izquierdo R, Delgado Cárdenas G, Estella Á, García DE, Julián-Jiménez A. Adult patients in the emergency department with sepsis or suspected serious infection: Which patients should have blood cultures ordered? *Emergencias*. 2025;37:131-40.
- 103 Rubio Díaz R, Nieto Rojas I, Julián-Jiménez A. Importancia de los resultados de los hemocultivos: especial atención para los solicitados desde los Servicios de Urgencias. *Rev Esp Quimioter*. 2020;33:459-61.
- 104 Rodrigo Rodríguez M, Llopis Roca F, Rubio Díaz R, García DE, Julián-Jiménez A. Early empirical antibiotherapy in patients attended for suspected sepsis in emergency departments: a systematic review. *Emergencias*. 2025;37:44-55.
- 105 Muelas González M, Torner Marchesi E, Peláez Díaz G, Ramos Aranguez M, Cabañas Morafraila J, López Forero W, et al. Usefulness of the MPB-INFURG-SEMES model to predict bacteremia in the patient with solid tumor in the Emergency Department. *Rev Esp Quimioter*. 2024;37:257-65.
- 106 Timbrook TT, Morton JB, McConeghy KW, Caffrey AR, Mylonakis E, LaPlante KL. The Effect of Molecular Rapid Diagnostic Testing on Clinical Outcomes in Bloodstream Infections: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2017;64:15-23.
- 107 Anton-Vazquez V, Hine P, Krishna S, Chaplin M, Planche T. Rapid versus standard antimicrobial susceptibility testing to guide treatment of bloodstream infection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;5:CD013235.
- 108 Peri AM, Ling W, Furuya-Kanamori L, Harris PNA, Paterson DL. Performance of BioFire Blood Culture Identification 2 Panel (BCID2) for the detection of bloodstream pathogens and their associated resistance markers: a systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy studies. *BMC Infect Dis*. 2022;22:794.
- 109 Idevich EA, Silling G, Niederbracht Y, Penner H, Sauerland MC, Tafelski S, et al. Impact of multiplex PCR on antimicrobial treatment in febrile neutropenia: a randomized controlled study. *Med Microbiol Immunol*. 2015;204:585-92.
- 110 Shengchen D, Gu X, Fan G, Sun R, Wang Y, Yu D, et al. Evaluation of a molecular point-of-care testing for viral and atypical pathogens on intravenous antibiotic duration in hospitalized adults with lower respiratory tract infection: a randomized clinical trial. *Clin Microbiol Infect*. 2019;25:1415-21.
- 111 Burdino E, Ruggiero T, Alice T, Milia MG, Gregori G, Milano R, et al. Combination of conventional blood cultures and the SeptiFast molecular test in patients with suspected sepsis for the identification of bloodstream pathogens. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2014;79:287-92.
- 112 Avolio M, Diamante P, Zamparo S, Modolo ML, Grosso S, Zigante P, et al. Molecular identification of bloodstream pathogens in patients presenting to the emergency department with suspected sepsis. *Shock*. 2010;34:27-30.
- 113 Hettwer S, Wilhelm J, Schürmann M, Ebel H, Hammer D, Amoury M, et al. Microbial diagnostics in patients with presumed severe infection in the emergency department. *Med Klin Intensivmed Notfmed*. 2012;107:53-62.
- 114 Ziegler J, Fagerström A, Strålin K, Mölling P. Evaluation of a Commercial Multiplex PCR Assay for Detection of Pathogen DNA in Blood from Patients with Suspected Sepsis. *PLoS One*. 2016;11:e0167883.
- 115 Voigt C, Silbert S, Widen RH, Marturano JE, Lowery TJ, Ashcraft D, et al. The T2Bacteria Assay Is a Sensitive and Rapid Detector of Bacteremia That Can Be Initiated in the Emergency Department and Has Potential to Favorably Influence Subsequent Therapy. *J Emerg Med*. 2020;58:785-96.
- 116 Candel FJ, Salavert M, Cantón R, Del Pozo JL, Galán-Sánchez F, Navarro D, et al. The role of rapid multiplex molecular syndromic panels in the clinical management of infections in critically ill patients: an experts-opinion document. *Crit Care*. 2024;28:440.
- 117 Rapszky GA, Do To UN, Kiss VE, Kóti T, Walter A, Gergő D, et al. Rapid molecular assays versus blood culture for bloodstream infections: a systematic review and meta-analysis. *EclinicalMedicine*. 2025;79:103028.
- 118 González-Castillo J, Candel FJ, Julián-Jiménez A. Antibióticos y el factor tiempo en la infección en urgencias. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013;31:173-80.
- 119 Bassetti M, Rello J, Blasi F, Goossens H, Sotgiu G, Tavošchi L, et al. Systematic review of the impact of appropriate versus inappropriate initial antibiotic therapy on outcomes of patients with severe bacterial infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;56:106184.
- 120 Asner SA, Desgranges F, Schrijver IT, Calandra T. Impact of the timeliness of antibiotic therapy on the outcome of patients with sepsis and septic shock. *J Infect*. 2021;82:125-34.
- 121 Sieswerda E, Bax HJ, Hoogerwerf JJ, de Boer MGJ, Boormeester M, Bonten MJM, et al. The 2021 Dutch Working Party on Antibiotic Policy (SWAB) guidelines for empirical antibacterial therapy of sepsis in adults. *BMC Infect Dis*. 2022;22:687.
- 122 Tang F, Yuan H, Li X, Qiao L. Effect of delayed antibiotic use on mortality outcomes in patients with sepsis or septic shock: A systematic review and meta-analysis. *Int Immunopharmacol*. 2024;129:111616.
- 123 Del Río-Carbajo L, Nieto-Del Olmo J, Fernández-Ugidos P, Vidal-Cortés P. Resuscitation strategy for patients with sepsis and septic shock. *Med Intensiva*. 2022;46 Supl 1:60-71.
- 124 Zampieri FG, Bagshaw SM, Semler MW. Fluid Therapy for Critically Ill Adults With Sepsis: A Review. *JAMA*. 2023;329:1967-80.
- 125 Pérez-Díaz MS, Solares-Zendejas R. Avances contemporáneos de la fluidoterapia en la sepsis y el choque séptico, una revisión narrativa. *Rev Educ Investig Emer*. 2025;7:186-96.
- 126 Semler MW, Self WH, Wanderer JP, Ehrenfeld JM, Wang L, Byrne DW, et al; SMART Investigators and the Pragmatic Critical Care Research Group. Balanced Crystalloids versus Saline in Critically Ill Adults. *N Engl J Med*. 2018;378:829-39.
- 127 Self WH, Semler MW, Wanderer JP, Wang L, Byrne DW, Collins SP, et al; SALT-ED Investigators. Balanced Crystalloids versus Saline in Noncritically Ill Adults. *N Engl J Med*. 2018;378:819-28.
- 128 Myburgh JA, Finter S, Bellomo R, Bilot L, Cass A, Gattas D, et al; CHEST Investigators; Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *N Engl J Med*. 2012;367:1901-11.
- 129 Caironi P, Tognoni G, Masson S, Fumagalli R, Pesenti A, Romero M, et al; ALBIO Study Investigators. Albumin replacement in patients with severe sepsis or septic shock. *N Engl J Med*. 2014;370:1412-21.
- 130 Xu JY, Chen QH, Xie JF, Pan C, Liu SQ, Huang LW, et al. Comparison of the effects of albumin and crystalloid on mortality in adult patients with severe sepsis and septic shock: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Crit Care*. 2014;18:702.
- 131 Zarychanski R, Abou-Setta AM, Turgeon AF, Houston BL, McIntyre L, Marshall JC, et al. Association of hydroxyethyl starch administration with mortality and acute kidney injury in critically ill patients requiring volume resuscitation: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2013;309:678-88.
- 132 Arabi YM, Belley-Cote E, Carsetti A, De Backer D, Donadello K, Juffermans NP, et al. European Society of Intensive Care Medicine clinical practice guideline on fluid therapy in adult critically ill patients. Part 1: the choice of resuscitation fluids. *Intensive Care Med*. 2024;50:813-31.
- 133 Mekontso Dessap A, AlShamsi F, Belletti A, De Backer D, Delaney A, Möller MH, et al. European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) 2025 clinical practice guideline on fluid therapy in adult critically ill patients: part 2-the volume of resuscitation fluids. *Intensive Care Med*. 2025;51:461-77.
- 134 Font MD, Thyagarajan B, Khanna AK. Sepsis and Septic Shock: Basics of diagnosis, pathophysiology and clinical decision making. *Med Clin North Am*. 2020;104:573-85.
- 135 Chawla LS, Ostermann M, Forni L, Tidmarsh GF. Broad spectrum vasopressors: a new approach to the initial management of septic shock? *Crit Care*. 2019;23:124.
- 136 Martínez-Sedas GD. Uso de aminas: guía de uso en urgencias y prehospital. *Rev Educ Investig Emer*. 2023;5:111-9.
- 137 García DE, Julián-Jiménez A, López-Izquierdo R, Gualco R, González-Bascuñán U, Fosco MJ, et al. Eficacia y seguridad del uso de inotrópicos en el servicio de urgencias: revisión sistemática. *Rev Educ Investig Emer*. 2025;7:1-10.
- 138 Permpikul C, Tongyoo S, Virasilpa T, Trainarongsakul T, Chakorn T, Udompanturak S. Early Use of Norepinephrine in Septic Shock Resuscitation (CENSER): A Randomized Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;199:1097-105.
- 139 Shi R, Braik R, Monnet X, Gu WJ, Ospina-Tascon G, Permpikul, et al. Early norepinephrine for patients with septic shock: an updated systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. *Crit Care*. 2025;29:182.
- 140 Loubani OM, Green RS. A systematic review of extravasation and local tissue injury from administration of vasopressors through peripheral intravenous catheters and central venous catheters. *J Crit Care*. 2015;30:653.e9-17.
- 141 Tian DH, Smyth C, Keijzers G, Macdonald S, Peake S, Udy A. Safety of peripheral administration of vasopressor medications: a systematic review. *Emerg Med Australas*. 2020;32:220-7.
- 142 Ablordepey EA, Drewry AM, Beyer AB, Theodor DL, Fowler SA, Fuller BM, et al. Diagnostic Accuracy of Central Venous Catheter

Avance online de artículo en prensa

- Confirmation by Bedside Ultrasound Versus Chest Radiography in Critically Ill Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Med.* 2017;45:715-24.
- 143 Ospina-Tascón GA, Hernandez G, Alvarez I, Calderón-Tapia LE, Manzano-Nunez R, Sánchez-Ortiz AI, et al. Effects of very early start of norepinephrine in patients with septic shock: a propensity score-based analysis. *Crit Care.* 2020;24:52.
 - 144 Owen VS, Rosgen BK, Cherak SJ, Ferland A, Stelfox HT, Fiest KM, et al. Adverse events associated with administration of vasopressor medications through a peripheral intravenous catheter: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2021;25:146.
 - 145 Tran QK, Mester G, Bzhilyanskaya V, Afridi LZ, Andhavarapu S, Alam Z, et al. Complication of vasopressor infusion through peripheral venous catheter: A systematic review and meta-analysis. *Am J Emerg Med.* 2020;38:2434-43.
 - 146 Delaney A, Finnis M, Bellomo R, Udy A, Jones D, Keijzers G, et al. Initiation of vasopressor infusions via peripheral versus central access in patients with early septic shock: A retrospective cohort study. *Emerg Med Australas.* 2020;32:210-9.
 - 147 Andrews B, Semler MW, Muchemwa L, Kelly P, Lakhi S, Heimbürger DC, et al. Effect of an Early Resuscitation Protocol on In-hospital Mortality Among Adults With Sepsis and Hypotension: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2017;318:1233-40.
 - 148 Marques CG, Mwemrashyaka L, Martin K, Tang O, Uwamahoro C, Ndebwanimana V, et al. Utilisation of peripheral vasopressor medications and extravasation events among critically ill patients in Rwanda: A prospective cohort study. *Afr J Emerg Med.* 2022;12:154-9.
 - 149 Kilian S, Surrey A, McCarron W, Mueller K, Wessman BT. Vasopressor Administration via Peripheral Intravenous Access for Emergency Department Stabilization in Septic Shock Patients. *Indian J Crit Care Med.* 2022;26:811-5.
 - 150 Nguyen TT, Surrey A, Barmaan B, Miller S, Oswalt A, Evans D, et al. Utilization and extravasation of peripheral norepinephrine in the emergency department. *Am J Emerg Med.* 2021;39:55-9.
 - 151 Putland M, Kerr D, Kelly AM. Adverse events associated with the use of intravenous epinephrine in emergency department patients presenting with severe asthma. *Ann Emerg Med.* 2006;47:559-63.
 - 152 Medlej K, Kazzi AA, El Hajj Chehade A, Saad Eldine M, Chami A, Bachir R, et al. Complications from Administration of Vasopressors Through Peripheral Venous Catheters: An Observational Study. *J Emerg Med.* 2018;54:47-53.
 - 153 Mergoum AM, Rhone AR, Larson NJ, Dries DJ, Blondeau B, Rogers FB. A Guide to the Use of Vasopressors and Inotropes for Patients in Shock. *J Intensive Care Med.* 2025;40:726-38.
 - 154 Bai X, Yu W, Ji W, Lin Z, Tan S, Duan K, et al. Early versus delayed administration of norepinephrine in patients with septic shock. *Crit Care.* 2014;18:532.
 - 155 Beck V, Chateau D, Bryson GL, Pisipati A, Zanotti S, Parrillo JE, et al. Timing of vasopressor initiation and mortality in septic shock: a cohort study. *Crit Care.* 2014;18:R97.
 - 156 Ma CH, Healy J, Kinteh E, Ma CC, Tzeng CT, Chou EH, et al. Extremely early initiation of vasopressors might not decrease short-term mortality for adults with septic shock: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intensive Care.* 2025;15:18.
 - 157 Marshall JC, Maier RV, Jimenez M, Dellinger EP. Source control in the management of severe sepsis and septic shock: an evidence-based review. *Crit Care Med.* 2004; 32(Supl 11): S513-26.
 - 158 Candel FJ, Borges Sá M, Belda S, Bou G, Del Pozo JL, Estrada O, et al. Current aspects in sepsis approach. Turning things around. *Rev Esp Quimioter.* 2018;31:298-315.
 - 159 Nguyen HB, Rivers EP, Abrahamian FM, Moran GJ, Abraham E, Trzeciak S, et al. Emergency Department Sepsis Education Program and Strategies to Improve Survival (ED-SEPSIS) Working Group. Severe sepsis and septic shock: review of the literature and emergency department management guidelines. *Ann Emerg Med.* 2006;48:28-54.
 - 160 Coccolini F, Sartelli M, Sawyer R, Rasa K, Viaggi B, Abu-Zidan F, et al. Source control in emergency general surgery: WSES, GAIS, SIS-E, SIS-A guidelines. *World J Emerg Surg.* 2023;18:41.
 - 161 Julián-Jiménez A, Lorenzo Álvarez R, Gutiérrez Bueno V, Sánchez Trujillo M, Eduardo García D. Early source control of infection in patients seen in the emergency department: a systematic review. *Rev Esp Quimioter.* 2024;37:323-33.
 - 162 Kim H, Chung SP, Choi SH, Kang GH, Shin TG, Kim K, et al. Korean Shock Society (KoSS) Investigators. Impact of timing to source control in patients with septic shock: A prospective multicenter observational study. *J Crit Care.* 2019;53:176-82.
 - 163 Azuhata T, Kinoshita K, Kawano D, Komatsu T, Sakurai A, Chiba Y, et al. Time from admission to initiation of surgery for source control is a critical determinant of survival in patients with gastrointestinal perforation with associated septic shock. *Crit Care.* 2014;18:R87.
 - 164 Oliver ZP, Perkins J. Source Identification and Source Control. *Emerg Med Clin North Am.* 2017;35:43-58.
 - 165 De Waele JJ, Girardis M, Martin-Loeches I. Source control in the management of sepsis and septic shock. *Intensive Care Med.* 2022;48:1799-802.
 - 166 Sartelli M, Chichom-Mefire A, Labricciosa FM, Hardcastle T, Abu-Zidan FM, Adesunkanmi AK, et al. The management of intra-abdominal infections from a global perspective: 2017 WSES guidelines for management of intra-abdominal infections. *World J Emerg Surg.* 2017;12:29.
 - 167 Borges Sa M. Código Sepsis, En: Candel FJ, González del Castillo J y Julián-Jiménez A, editores. *Patología Infecciosa en Urgencias*. Madrid: Estrategia; 2025. pp.96-100.
 - 168 Borges Sa M, Hidalgo J, Perez-Fernandez J, editors. *THE SEPSIS CODEX*. First. St Louis: ELSEVIER; 2023.
 - 169 Giglio A, Aranda M, Ferre A, Borges M. Adult Code Sepsis: A Narrative Review of its Implementation and Impact. *J Intensive Care Med.* 2024 doi: 10.1177/08850666241293034.
 - 170 Ferreras Amezcua JM, Arribas Entrala B, Sarat Torres MA, García Noain A, Caudevilla Martínez A, Colás Oros C, et al. Before-after study of the effect of implementing a sepsis code for emergency departments in the community of Aragón. *Emergencias.* 2017;29:154-60.
 - 171 Méndez R, Figuerola A, Chicot M, Barrios A, Pascual N, Ramasco F, et al. Sepsis Code: dodging mortality in a tertiary hospital. *Rev Esp Quimioter.* 2022;35:43-9.
 - 172 Robert Boter N, Mödöl Deltell JM, Casas García I, Rocamora Blanch G, Lladós Beltran G, Carreres Molas A. Activation of a code sepsis in the emergency department is associated with a decrease in mortality. *Med Clin (Barc).* 2019;152:255-60.
 - 173 Palencia Herrejón E, González Del Castillo J, Ramasco Rueda F, Candel FJ, Sánchez Artola B, von Wernitz Teleki A, et al. Consensus document for sepsis code implementation and development in the Community of Madrid. *Rev Esp Quimioter.* 2019;32:400-9.
 - 174 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;34:1589-96.
 - 175 Sherwin R, Winters ME, Vilke GM, Wardi G. Does Early and Appropriate Antibiotic Administration Improve Mortality in Emergency Department Patients with Severe Sepsis or Septic Shock? *J Emerg Med.* 2017;53:588-95.
 - 176 Plakos EE, Andreatos N, Shehadeh F, Ziakas PD, Mylonakis E. The Cost-Effectiveness of Rapid Diagnostic Testing for the Diagnosis of Bloodstream Infections with or without Antimicrobial Stewardship. *Clin Microbiol Rev.* 2018;31:e00095-17.
 - 177 Zacharioudakis IM, Zervou FN, Shehadeh F, Mylonakis E. Cost-effectiveness of molecular diagnostic assays for the therapy of severe sepsis and septic shock in the emergency department. *PLoS One.* 2019;14:e0217508.
 - 178 D'Aragon F, Belley-Cote EP, Meade MO, Lauzier F, Adhikari NK, Briel M, et al; Canadian Critical Care Trials Group. Blood pressure targets for vasopressor therapy: a systematic review. *Shock.* 2015;43:530-9.
 - 179 Hylands M, Moller MH, Asfar P, Toma A, Frenette AJ, Beaudoin N, et al. A systematic review of vasopressor blood pressure targets in critically ill adults with hypotension. *Can J Anaesth.* 2017;64:703-15.
 - 180 Yoshimoto H, Fukui S, Higashio K, Endo A, Takasu A, Yamakawa K. Optimal target blood pressure in critically ill adult patients with vasodilatory shock: A systematic review and meta-analysis. *Front Physiol.* 2022;13:962670.
 - 181 Sarkar S, Singh S, Rout A. Mean Arterial Pressure Goal in Critically Ill Patients: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Med Res.* 2022;14:196-201.
 - 182 Hidalgo JL, Kumar VK, Akech SO, Myatra SN, Jacob ST, Kortz T, et al. The Sepsis Chain of Survival: A Comprehensive Framework for Improving Sepsis Outcomes. *Crit Care Med.* 2025. doi: 10.1097/CCM.0000000000006796.
 - 183 Bolanaki M, Kurland L, Brabrand M, Daniels R, Govender K, Hanses F, et al. Current sepsis management practices in European emergency departments: the ISG-emergency department European Survey. *Eur J Emerg Med.* 2025;32:368-76.
 - 184 Harris S, Singer M, Sanderson C, Grieve R, Harrison D, Rowan K. Impact on mortality of prompt admission to critical care for deteriorating ward patients: an instrumental variable analysis using critical care bed strain. *Intensive Care Med.* 2018;44:606-15.
 - 185 Klein Klouwenberg PM, Cremer OL, van Vught LA, Ong DS, Frencken JF, Schultz MJ, et al. Likelihood of infection in patients with presumed sepsis at the time of intensive care unit admission: a cohort study. *Crit Care.* 2015;19:319.
 - 186 Zhang Z, Bokhari F, Guo Y, Goyal H. Prolonged length of stay in the emergency department and increased risk of hospital mortality in patients with sepsis requiring ICU admission. *Emerg Med J.* 2019;36:82-7.