

## ARTÍCULO ESPECIAL

## Declaración de Guadalajara: una visión constructiva desde el servicio de urgencias a partir de la *Surviving Sepsis Campaign 2021*

Agustín Julián-Jiménez<sup>1-3\*</sup>, Luis Antonio Gorordo-Delso<sup>3-5\*</sup>, Graciela Merinos-Sánchez<sup>3,5,6</sup>, Diego Armando Santillán-Santos<sup>3,5,6</sup>, Fabián Andrés Rosas Romero<sup>3,7-9</sup>, Daniel Sánchez Arreola<sup>5,10</sup>, Jesús Daniel López Tapia<sup>3,5,9,11</sup>, Manuel José Vázquez Lima<sup>12,13</sup>, Darío Eduardo García<sup>3,9,14,15</sup>, Juan González del Castillo<sup>2,3,16</sup>, Edgardo Menéndez<sup>3,9,15,17</sup>, Pascual Piñera Salmerón<sup>2,3,18</sup>, Francisco Javier Candel González<sup>2,3,19</sup>, Rafael Rubio Díaz<sup>1,2</sup>, Ricardo Juárez González<sup>13,20</sup>

En noviembre del año 2021, la *Surviving Sepsis Campaign* (SSC) publicó una actualización de sus recomendaciones y directrices de 2016. Estas fueron recibidas con una enorme expectativa en todo el mundo, especialmente entre los médicos de urgencias y emergencias (MUE). Recientemente, en el marco del CIMU 2022 (33 Congreso Mundial de Medicina de Urgencias celebrado en marzo de 2022 en Guadalajara – México) se ha revisado y analizado, desde la perspectiva del MUE, la Guía SSC de 2021. Los expertos que realizaron esa tarea y también consensuaron algunos de los puntos clave que más interesan y preocupan a los MUE en la actualidad han elaborado este documento. Su objetivo principal es analizar de forma constructiva diez de los puntos clave y recomendaciones de la SSC 2021 para complementarlas con argumentos y propuestas desde la experiencia, evidencia y perspectiva del urgenciólogo. Además, de forma secundaria, pretende ser el punto de partida de la elaboración de las guías para detectar, prevenir la progresión y atender a los pacientes con infección grave y sepsis en urgencias, que supone la meta final de lo que desde la MUE ya se conoce como “la Declaración de Guadalajara”.

**Palabras clave:** Sepsis. Shock séptico. Servicios de urgencias. Diagnóstico. Pronóstico. Mortalidad. Prevención. Escalas de alerta temprana. Biomarcadores. Lactato. Procalcitonina. Recomendaciones.

### *The Guadalajara Declaration on sepsis: emergency physicians' constructive comments on the Surviving Sepsis Campaign's 2021 updated guidelines*

The Surviving Sepsis Campaign (SSC) published a 2021 update of its 2016 recommendations. The update was awaited with great anticipation the world over, especially by emergency physicians. Under the framework of the CIMU 2022 (33rd World Emergency Medicine Conference) in Guadalajara, Mexico in March, emergency physicians reviewed and analyzed the 2021 SSC guidelines from our specialty's point of view. In this article, the expert reviewers present their consensus on certain key points of most interest in emergency settings at this time. The main aims of the review are to present constructive comments on 10 key points and/or recommendations in the SSC 2021 update and to offer emergency physicians' experience- and evidence-based proposals. Secondly, the review's recommendations are a starting point for guidelines to detect severe sepsis in emergency department patients and prevent progression, which is ultimate goal of what has become known as the Guadalajara Declaration on sepsis.

**Keywords:** Sepsis. Septic shock. Emergency medical services. Diagnosis. Prognosis. Mortality. Prevention. Early-warning scores. Biological markers. Lactic acid. Procalcitonin. Recommendations.

\*Ambos autores han intervenido de forma igualitaria en el presente trabajo y merecen la consideración de primeros autores.

#### Filiación de los autores:

<sup>1</sup>Servicio de Urgencias, Complejo Hospitalario Universitario de Toledo, Universidad de Castilla La Mancha, Toledo, España.

<sup>2</sup>INFURG-SEMES: Grupo de trabajo de Infecciones de la Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias.

<sup>3</sup>GT-LATINFURG: Grupo de Trabajo Latinoamericano para la mejora de la atención del paciente con infección en Urgencias de FLAME (Federación Latinoamericana de Medicina de Emergencias) e INFURG-SEMES. (Continúa a pie de página)

#### Contribución de los autores:

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 Calidad  
Complejo Hospitalario Universitario de Toledo  
Avda. Río Guadiana, s/n  
45071 Toledo, España.

**Correo electrónico:**  
agustinj@sescam.jccm.es

#### Información del artículo:

Recibido: 29-4-2022  
Aceptado: 1-8-2022  
Online: 30-9-2022

**Editor responsable:**  
Pere Llorens Soriano

DOI:10.55633/s3me/E098.2023

<sup>4</sup>Unidad de Cuidados Intensivos Adultos, Hospital Juárez de México, Ciudad de México, México. <sup>5</sup>Sociedad Mexicana de Medicina de Emergencias (SMME.AC). <sup>6</sup>Servicio de Urgencias, Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, Ciudad de México, México. <sup>7</sup>Servicio de Urgencias, Clínica La Colina, Bogotá, Colombia. <sup>8</sup>Asociación Colombiana de Especialistas en Medicina de Urgencias y Emergencias (ACEM). <sup>9</sup>FLAME: Federación Latinoamericana de Medicina de Emergencias. <sup>10</sup>Servicio de Urgencias, Centro Médico ABC, Ciudad de México, México. <sup>11</sup>Universidad de Monterrey, Hospital General de Zona 17. Monterrey, Nuevo León, México. <sup>12</sup>Hospital do Salnes, Vilagarcía de Arousa, Pontevedra, España. <sup>13</sup>Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias (SEMES). <sup>14</sup>Hospital de Alta Complejidad El Cruce, Florencio Varela, Buenos Aires, Argentina. <sup>15</sup>Sociedad Argentina de Emergencias (SAE). <sup>16</sup>Servicio de Urgencias, Hospital Universitario Clínico San Carlos, IDISSC, Madrid, España. <sup>17</sup>Unidad de Emergencias, Hospital Médico Policial Churrucua-Visca, Buenos Aires, Argentina. <sup>18</sup>Servicio de Urgencias, Hospital Universitario Reina Sofía, Murcia, España. <sup>19</sup>Servicio de Microbiología Clínica, Hospital Universitario Clínico San Carlos, IDISSC, Madrid, España. <sup>20</sup>Servicio de Urgencias, Hospital Nuestra Señora del Prado de Talavera, Toledo, España.

## Introducción

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<sup>1,2</sup>. La influencia que estas recomendaciones 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 recomendaciones<sup>1,2</sup>. A día de hoy, es reconocido que la SSC ha demostrado ser 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 haber mejorado su pronóstico<sup>1,2</sup>.

Dichas directrices se basan en la mayoría de ocasiones en recomendaciones “sólidas” en opinión de sus autores, pero fundamentadas en evidencias “débiles, muy débiles y a modo de declaraciones de mejores prácticas”<sup>1,2</sup>. Por ello, es una obligación de todos los especialistas implicados, como ocurrió tras la publicación del tercer consenso internacional de definiciones de sepsis y *shock séptico*<sup>3</sup>, seguir estudiando e investigando para incrementar la evidencia clínica que respalde sólidamente las recomendaciones existentes en la actualidad<sup>4</sup>.

Los médicos de urgencias y emergencias (MUE) eran uno de los grupos de especialistas que con más interés esperaban las indicaciones de los grandes expertos mundiales, ya que la infección y la sepsis son motivos frecuentes de consulta con los que tienen que tratar a diario. Entre 15-40% de todos los pacientes atendidos en los servicios de urgencias hospitalarios (SUH), según los distintos países latinoamericanos, son diagnosticados de procesos infecciosos<sup>4</sup>. De este gran volumen de pacientes, entre el 5-25% según los distintos registros, criterios o definiciones utilizados, se etiquetan como sepsis-*shock séptico*. Además, se reconoce un infradiagnóstico de estos pacientes desde el propio SUH<sup>4</sup>. Estos datos ponen de manifiesto el impacto y la importancia cuantitativa y cualitativa de los procesos infecciosos y de la sepsis en los SUH<sup>4,5</sup>.

Tras analizar detenidamente el documento y todas sus directrices, junto a las referencias que las sustentan, se desprende que el grupo de expertos que redactaron las guías de la SSC 2021 elaboraron estas recomendaciones a partir de la premisa implícita de que el diagnóstico de sepsis y *shock séptico* suele ser complicado y, muchas veces, el reto más importante e inicial en los SUH<sup>1,2</sup>. Los MUE conocen que para clasificar e identificar a aquellos pacientes más graves, primero hay que superar el reto que supone realizar el diagnóstico de sepsis en el día a día de los SUH, entre múltiples pacientes con infección y también con otros diagnósticos que pueden simular una infección grave<sup>4,6</sup>. Lo que no se sospecha, no se detecta, no se clasifica y, por lo tanto, no se trata precoz y adecuadamente. De esta forma, el síndrome séptico tendría el camino despejado para

progresar a estadios avanzados y, en ocasiones, irreversibles<sup>4,5</sup>.

En este escenario global, los SUH y los servicios de emergencias extrahospitalarios (SEM) representan un eslabón clave en la atención del paciente con infección grave, aquel con criterios de sepsis, sospecha de bacteriemia, en situaciones especiales como en los inmunodeprimidos, ancianos, comorbilidad relevante, etc., ya que es en ellos donde se realiza la sospecha clínica, la toma de muestras microbiológicas oportunas y se debe comenzar el tratamiento inmediato y adecuado a cada paciente. Todo esto determinará en gran medida la evolución clínica del enfermo<sup>2,7</sup>. Así, se entiende que los MUE precisen unas guías más centradas en los estadios iniciales de la sepsis, las cuales representan cuantitativamente a muchos más pacientes en los que, actuando precoz y adecuadamente, se puede evitar que aparezca la disfunción orgánica o revertirla, a la vez que conseguir que el paciente no progrese a *shock séptico* y disfunción multiorgánica<sup>4,7-11</sup>.

Recientemente, en el marco del CIMU 2022 (33 Congreso Mundial de Medicina de Urgencias celebrado en marzo de 2022 en Guadalajara-México) se ha revisado y analizado, desde la perspectiva del MUE, la Guía SSC de 2021. Los expertos que realizaron esa tarea y también consensuaron algunos de los puntos clave que más interesan y preocupan a los MUE en la actualidad han elaborado este documento. Su objetivo principal es analizar de forma constructiva diez de los puntos clave y recomendaciones de la SSC 2021 para complementarlas con argumentos y propuestas desde la experiencia, evidencia y perspectiva de urgencias. Además, de forma secundaria, pretende ser el punto de partida de la elaboración de las guías para detectar, prevenir la progresión y atender a los pacientes con infección grave y sepsis en urgencias, que supone la meta final de lo que desde la MUE ya se conoce como la Declaración de Guadalajara<sup>11</sup>.

## Consideraciones sobre algunos puntos clave de la *Surviving Sepsis Campaign* 2021

### 1.- Mirada histórica: desde el primer consenso de definiciones de sepsis (Sepsis-1) hasta las guías de la *Surviving Sepsis Campaign* de 2021 y la Declaración de Guadalajara (2022)

Si se echa la mirada atrás, podemos ver un camino que se ha ido labrando desde la publicación de las recomendaciones que derivaron en el primer documento de consenso sobre las definiciones de sepsis (Sepsis-1)<sup>12</sup>, en 1991. Posteriormente, en octubre de 2002 en la reunión anual de la ESICM (European Society of Intensive Care Medicine), la SSC publica la Declaración de Barcelona<sup>13</sup>, en la que participan tres sociedades científicas (la propia ESICM, el International Sepsis Forum, y la SCCM –Society of Critical Care Medicine–). En esta declaración se describe un plan cuyo principal objetivo sería conseguir una reducción de la mortalidad de la sepsis grave en un 25% para el año 2009<sup>13</sup>.

**Tabla 1.** Criterios del qSOFA

Frecuencia respiratoria $\geq 22$ respiraciones por minuto
Alteración de la consciencia con puntuación de la escala del coma de Glasgow $\leq 14$ puntos
Presión arterial sistólica $\leq 100$ mmHg

qSOFA: *quick Sepsis-related Organ Failure Assessment*.

Tabla adaptada de referencia 3.

En 2003 se publican los acuerdos de la segunda conferencia sobre las definiciones de sepsis (Sepsis-2)<sup>14</sup>. Y, de forma consecutiva, la primera guía de la SSC en marzo de 2004<sup>15</sup>. Entre las 11 sociedades u organizaciones que avalan las citadas recomendaciones, se incluye el American College of Emergency Physicians (ACEP). En esta misma línea, en 2008<sup>16</sup> y 2013<sup>17</sup>, se publican la segunda y tercera ediciones de las guías de la SSC, a modo de actualización de las previas, donde observamos el claro liderazgo en la mismas de la SCCM y la ESICM, junto con la inclusión de más sociedades científicas (en su mayoría de medicina intensiva), así como el Latin American Sepsis Institute.

A principios del 2016, el Grupo de Trabajo de las Definiciones de Sepsis publicó las definiciones actualizadas de sepsis y *shock séptico* (Sepsis-3)<sup>3</sup>, con un cambio conceptual y de escenario evidente. En dicho documento se introdujo el concepto de qSOFA (*quick Sepsis-related Organ Failure Assessment*)<sup>3</sup>. Esta escala sintetizada (Tabla 1), que no requiere pruebas de laboratorio y se puede realizar rápidamente en el triaje, se creó para la identificación de pacientes con riesgo de mortalidad por sepsis fuera de la unidad de cuidados intensivos (UCI).

Precisamente, la guía de la SSC de 2016 se estaba desarrollando cuando se publicaron las nuevas definiciones Sepsis-3 que cambiaron el escenario conceptual que existía hasta entonces con las definiciones de Sepsis-2. Sin embargo, en los estudios utilizados para establecer la evidencia para las guías SSC 2016<sup>18</sup>, las poblaciones de pacientes se caracterizaron principalmente por las definiciones de Sepsis-1 y Sepsis-2. De ahí que se consideren como una etapa de transición hasta llegar a la última versión de la SSC de 2021.

Tras toda esta singladura, en noviembre del año 2021 se publica la quinta edición de la SSC<sup>1,2</sup>. En esta ocasión, 23 son las entidades que avalan sus directrices siguiendo la trayectoria marcada desde la SSC 2004. Aunque el ACEP las suscribe, de los 60 autores solo uno muestra, en segundo lugar, una filiación relacionada con los servicios de urgencias y emergencias<sup>1,2</sup>. Este hecho llama la atención ya que, entre otras, FLAME (Federación Latinoamericana de Medicina de Emergencias) y EUSEM (European Society of Emergency Medicine), que aglutinan a la mayoría de MUE latinoamericanos y europeos, no figuran en dicha relación y no están representadas<sup>1,2</sup>.

Entre las principales 93 recomendaciones explícitas que contiene la SSC 2021, se incluyen algunas sobre la identificación y manejo inicial del paciente con sospecha de sepsis. En concreto, las primeras 9 recomendaciones se refieren al área de urgencias, que hemos adoptado en

los SUH como un guiño de atención para el MUE. Remarcablemente, en los últimos años ha surgido cierta evidencia científica que parte de estudios nacidos desde los SUH que creemos podría complementar a las recomendaciones de las guías SSC 2021<sup>1,2,4,11</sup>.

Hoy en día, existe una corriente de guías y recomendaciones que tienen un carácter multidisciplinar. Sin embargo, creemos necesario incluir la perspectiva del "orden del caos" propia de un especialista en urgencias: es preciso identificar a los pacientes con infección entre muchos otros y, además, estratificar e identificar a aquellos con peor pronóstico desde el triaje, para poder implementar los paquetes de medidas adecuados que precise cada paciente<sup>19</sup>.

Por ello, desde FLAME, SEMES (Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias) y el GT-LATINFURG (Grupo de Trabajo Latinoamericano para la mejora de la atención del paciente con infección en Urgencias) creemos que es necesario para el ámbito de la MUE, como ya se ha hecho con gran éxito en otras ocasiones<sup>20</sup>, desarrollar, con la colaboración del resto de especialistas implicados para garantizar la continuidad asistencial, unas directrices orientadas a detectar, prevenir la progresión y atender a los pacientes con infección grave y sepsis en los SUH<sup>11</sup>. En definitiva, seguir la hoja de ruta de la Declaración de Guadalajara.

## 2. Epidemiología y relevancia de la infección grave en los servicios de urgencias

La incidencia de los procesos infecciosos en los SUH ya se había incrementado significativamente antes de la pandemia por COVID-19 hasta suponer alrededor de un 15-20% de las atenciones diarias en 2019 en España e incluso hasta el 35% en distintos países de Latinoamérica<sup>4,21</sup>. Pero, además, en los años 2020-2021, por el impacto del SARS-CoV-2, estas cifras han podido elevarse durante determinados meses hasta el 50-80%<sup>22</sup>.

Por su parte, la gravedad de su presentación clínica (aquellos que cumplen criterios de sepsis, pacientes con comorbilidad relevante, neutropénicos e inmunodeprimidos) y la mortalidad registrada a corto plazo (30 días) también han sufrido un incremento en la última década<sup>2,4,18,23,24</sup>. Incluso, durante el último año, donde los SUH se han visto impactados por la pandemia de COVID-19, tanto estos pacientes como los atendidos por infección bacteriana han aumentado su tasa de ingresos la necesidad de cuidados intensivos y la mortalidad a corto plazo<sup>4,21,22</sup>.

La incidencia y la prevalencia de la sepsis dependen de las definiciones y de los registros que se utilicen en cada centro, región o país, lo que explica que se comuniquen datos muy diferentes desde el 6-10% hasta incluso el 25-30% de sepsis entre todos los pacientes atendidos por procesos infecciosos en España y Latinoamérica, respectivamente. Además, es bien conocido que existe un infradiagnóstico médico general de la sepsis y, en particular, en los SUH, que se ha estima-

do que afecta al menos al 50% de los casos de sepsis y alrededor del 25% en los episodios de *shock* séptico<sup>4,20,21,25</sup>. Más de la mitad de los casos de sepsis proceden de la comunidad y son atendidos en el propio SUH. Por otro lado, hasta el 60% de todos los pacientes diagnosticados de *shock* séptico que ingresan en la UCI proceden del SUH<sup>1,4,8</sup>. En general, los focos o procesos infecciosos más frecuentes atendidos en los SUH son parecidos en los países de Latinoamérica: infecciones respiratorias, infecciones del tracto urinario (ITU), infecciones abdominales (IA) e infecciones de piel y partes blandas (IPPB). En cuanto al foco que con más frecuencia origina sepsis, la neumonía, se sitúa en el primer lugar por delante de la IA y la ITU<sup>4,21</sup>.

En la valoración inicial de todos estos enfermos, en el propio SUH, se toman muestras para los distintos estudios microbiológicos hasta en un 45% de los casos. Entre ellos predomina la obtención de hemocultivos (HC), que se lleva a cabo en el 14,6% de todos los pacientes atendidos con sospecha de infección en los SUH y, tras estos, el cultivo de orina (14,3%)<sup>4,20,21,24,26</sup>.

La mortalidad de los pacientes con diagnóstico de infección/sepsis a los 30 días de su atención en los SUH se sitúa sobre el 10-12% y, cuando se cumplen los criterios de *shock* séptico en los SUH, se eleva al 25-50%<sup>4,20,21,27</sup>. Esta se relaciona con la gravedad de la situación clínica (existencia de sepsis-*shock* séptico), el tipo de foco primario (urinario, respiratorio, abdominal, sistema nervioso, desconocido), la coexistencia de bacteriemia y las características de los pacientes (edad, comorbilidad, situaciones particulares, etc.)<sup>4,21,24</sup>.

Todo ello revela la importancia cuantitativa y cualitativa que tiene la infección y la sepsis en los SUH, y la relevancia que tienen estos dispositivos en su evolución y pronóstico, ya que es donde se realiza la sospecha clínica, la toma de muestras microbiológicas oportunas y el inicio del tratamiento inmediato y adecuado, lo que determinará en gran medida la evolución clínica del enfermo<sup>4,20,26</sup>.

### 3.- Programa de detección precoz de la sepsis (triaje)

La SSC 2021 recomienda utilizar un programa de mejora de la detección y tratamiento precoces de la sepsis. Dichos programas pueden consistir en métodos manuales o el uso automatizado de la historia clínica electrónica. Se trata de una recomendación fuerte con evidencia de calidad moderada para la detección<sup>1,2</sup>.

En la actualidad, los sistemas de triaje son indispensables para la clasificación y priorización de los pacientes en los SUH y SEM, tanto en los hospitales generales que atienden a todo tipo de enfermos, así como aquellos donde se atienden poblaciones seleccionadas (hospitales materno-infantiles, centros oncológicos, neurológicos o de traumatología, etc.). En todos ellos se deben implementar herramientas que puedan realizar un adecuado cribado y activación de alertas que permitan brindar oportunidades diagnóstico-terapéuticas a los pacientes, especialmente en enfermedades tiempo-de-

pendientes como la sepsis, cuyo pronóstico y evolución dependen de la correcta clasificación y atención en los SUH<sup>4,28</sup>. Estas herramientas deben partir de la identificación del síndrome infeccioso y distintos datos de alarma cardinales que orienten al MUE a detectar a aquellos pacientes que requieran una atención más urgente<sup>19</sup>.

Cuando el paciente llega al SUH, solo se dispone de la anamnesis y la exploración física con los signos vitales, por lo que la identificación clínica con un posible proceso infeccioso debe ser prioritaria. Para ello, la combinación de escalas ya validadas en los SUH junto con el juicio clínico del MUE es la estrategia que mejores resultados ha demostrado para conseguir un diagnóstico adecuado y poder iniciar los paquetes de medidas de tratamiento oportuno<sup>4,24,26,28</sup>.

La utilización de programas de detección (manuales o automatizados) se ha asociado con una mejor adherencia a los paquetes de medidas de sepsis junto con una reducción de la mortalidad, con OR de 0,66 (IC 95%: 0,61 a 0,72) en pacientes con sepsis y *shock* séptico<sup>29</sup>.

Por su parte, los sistemas electrónicos automatizados (SEA) consiguen una sensibilidad del 81% (IC 95%: 80-81%) y especificidad del 72% (IC 95%: 72-72%), y logran predecir sepsis 3-4 horas antes de su aparición, por encima de los criterios de SRIS (Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica), MEWS (*Modified Early Warning Score*) y SOFA (*Sepsis-related Organ Failure Assessment*)<sup>30</sup>.

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 no han sido evaluados con pacientes de los SUH<sup>30</sup>. Además, se debe tener en cuenta que los SEA son dependientes de la información que incorporan los usuarios (personal sanitario) por lo que podrían producirse errores que se recalibran según la calidad y volumen de la información incorporada a estos algoritmos automáticos que pueden (o no) aprender de sí mismos y la retroalimentación que el usuario les proporcione<sup>31</sup>. De manera que si el diagnóstico o codificación por el SEA no es correcto, se activarán falsas alarmas (sobrediagnóstico). También puede fallar si el personal que recibe la información no la notifica con suficiente rapidez para iniciar el tratamiento, o por la llamada "fatiga de alarmas", que se explica cuando aumenta significativamente el número de alertas o falsas alarmas que condicionan una menor atención a las alarmas reales<sup>32</sup>.

Por todo lo comentado, desde la perspectiva del MUE en el SUH, todavía es difícil disponer de bases de datos para al abordaje de enfermedades agudas, que en la mayoría de las ocasiones requieren una intervención inmediata. El diagnóstico, selección y clasificación de los pacientes depende siempre en gran medida de la correcta interpretación clínica y el uso de escalas combinadas con diferentes biomarcadores (BM) que han demostrado el impacto positivo en el pronóstico de los mismos<sup>4,24,26</sup>.

En resumen, en el caso de los SUH, el primer paquete (*bundle*) debe iniciarse en el triaje con la 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 retriaje) que permita reevaluar al paciente si aparecen signos o datos de alarma<sup>4,27-29</sup>.

#### 4.- Complejidad de la identificación del paciente con infección en urgencias

El diagnóstico de pacientes con sepsis en urgencias tiene múltiples barreras. Hoy en día es considerada por todos, incluida la SSC 2021, un reto difícil<sup>1-4</sup>. Aunque en la mayoría de nuestros países el diagnóstico se establece por la sospecha clínica fundamentalmente, se disponen cada vez más de diversas herramientas que pueden ayudar al MUE<sup>1,2,4,23</sup>. Además, 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 más variables, lo que hace más difícil establecer el diagnóstico de sospecha de sepsis<sup>4,33</sup>.

De la misma forma, la presencia de fiebre (como respuesta fisiopatológica que refleja la activación del sistema inmunológico por el patógeno) puede o no estar presente, sobre todo en edades extremas de la vida y en inmunodeprimidos<sup>34</sup>.

Es muy importante identificar al paciente con sepsis para abordarlo de forma inmediata e impedir que progrese a un estadio de mayor gravedad. Utilizar los criterios de SRIS, qSOFA, ambas u otras escalas de alerta rápida con la inclusión de otros parámetros clínicos y BM desde el triaje son, hoy en día, la base de la sospecha y la estrategia preferida en los SUH. En la Tabla 2 se muestran distintos factores predictores de infección grave, bacteriemia, sepsis y mortalidad en los pacientes atendidos en urgencias por infección estudiados en los últimos 2 años por INFURG-SEMES y GT-LATINFURG.

En opinión de los autores, la existencia de formación específica y capacitación de los urgenciólogos (mayor y mejor en los SUH de países donde existe esta especialidad), la adaptación de un sistema de triaje<sup>28</sup>, la existencia de SEA de sepsis<sup>29-32</sup>, y la mayor dotación de recursos humanos, diagnósticos (por ejemplo la disponibilidad de BM), materiales y organizativos (que puedan superar la presión asistencial y saturación de los SUH) facilitarían la detección precoz de los pacientes con sepsis y limitarían el infradiagnóstico<sup>4</sup>.

**Tabla 2.** Factores y variables predictores de infección grave, bacteriemia, sepsis y mortalidad en los pacientes atendidos en urgencias por infección estudiados por INFURG-SEMES y GT-LATINFURG

Criterios o variables	qSOFA	SRIS	NEWS-2	MEWS	SMPB-Toledo	MPB INFURG-SEMES	Otros*
Alteración de la consciencia (ECG ≤ 14 puntos o con el sistema AVPU)	X		X	X			X
Presión arterial sistólica ≤ (90 o 100 mmHg)	X		X	X			X
Frecuencia respiratoria ≥ (20 o 22) respiraciones por minuto	X	X	X	X	X	X	X
Frecuencia cardíaca ≥ (90) latidos por minuto		X	X	X			X
Temperatura (≥ 38,3°C o < 36°C)		X	X	X	X	X	
Recuento leucocitos (≥ 12.000/mm <sup>3</sup> o 4.000/mm <sup>3</sup> ) o formas jóvenes-cayados (> 5 o 10%)		X			X	X	X
Recuento plaquetas (< 100.000/mm <sup>3</sup> o 150.000/mm <sup>3</sup> )						X	
Índice de Charlson ≥ 3 puntos					X	X	X
Índice de Barthel ≤ 60 puntos							X
Tiritona/escalofríos						X	
Saturación de oxígeno			X				
Procalcitonina ≥ 0,51 ng/ml					X	X	X
Lactato ≥ (2 o 3 o 4) mmol/l							X
suPAR ≥ (3 o 6) ng/ml							X
MR-pro-ADM ≥ (1,5 o 2) nmol/l							X

INFURG-SEMES: Grupo de trabajo de Infecciones de la Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias. GT-LATINFURG: Grupo de Trabajo Latinoamericano para la mejora de la atención del paciente con infección en Urgencias. ECG: escala del coma de Glasgow; AVPU: Alerta, Respuesta a la voz, Respuesta a dolor y No respuesta. qSOFA: *quick Sepsis-related Organ Failure Assessment* (Referencia 3). SRIS: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (Referencia 12). NEWS-2: *National Early Warning Score-2* (Royal College of physicians. National Early Warning Score (NEWS)2: Standardising the assessment of acute-illness severity in the NHS. Updated report of a working party. London: RCP; 2017.). La puntuación varía según el registro de cada parámetro fisiológico. A partir de 5 puntos se debería sospechar sepsis y se debe dar una respuesta y atención urgente y a partir de 7 puntos una respuesta inmediata con monitorización continua. MEWS: *Modified Early Warning Score* (Subbe CP, Kruger M, Rutherford P, Gemmel L. Validation of a modified Early Warning Score in medical admissions. QJM. 2001;94:521-6). La puntuación varía según el registro de cada parámetro fisiológico. Puntuaciones ≥ 4 se relacionan con mayor riesgo de muerte, ingreso en cuidados intensivos y precisan de atención urgente. SMPB-Toledo: Modelo de predicción de bacteriemia de Toledo (Referencias 56 y 57). MPB-INFURG-SEMES: Modelo de predicción de bacteriemia INFURG-SEMES (Referencia 58). suPAR: receptor soluble activador del plasminógeno tipo uroquinasa (Referencias 44,45,60,61). MR-pro-ADM: región medial de la proadrenomedulina (Referencias 4,42,43,49). Comorbilidad: índice de Charlson (Charlson M, Pompei P, Ales KL, McKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. J Chron Dis. 1987;40:373-83). Situación funcional: Índice de Barthel (Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: The Barthel Index. Md State Med J. 1965;14:61-5). \*Otros: Otros estudios de INFURG-SEMES (Referencias 4,22,24,26,45,46,47,49,50).

### 5.- Utilidad de las definiciones para la detección precoz del paciente con sepsis y establecer su pronóstico en los servicios de urgencias

La SSC 2021 recomienda no utilizar la escala qSOFA como herramienta única de detección de sepsis en comparación con otras escalas o criterios como son SRIS, NEWS (National Early Warning Score) o MEWS. Se trata de una recomendación fuerte con evidencia de calidad moderada<sup>1,2</sup>.

En febrero de 2016 se publicaron las definiciones de Sepsis-3<sup>3</sup>. Este consenso definió la sepsis como “una disfunción orgánica causada por una respuesta anómala del huésped a la infección que supone una amenaza para la supervivencia”, con una mortalidad asociada del 10%. Por su parte, el término *shock séptico* pasó a definir aquellas situaciones de sepsis en donde las anomalías circulatorias, celulares y metabólicas eran tan pronunciadas como para aumentar considerablemente la mortalidad, hasta el 40%<sup>3</sup>. Y se identificó clínicamente por la necesidad de vasopresores para mantener una presión arterial media (PAM)  $\geq 65$  mmHg y por presentar un lactato sérico  $\geq 2$  mmol/l a pesar de una adecuada reposición volémica<sup>3</sup>. Otro concepto que se introduce es el qSOFA con el objetivo de ser una herramienta rápida para ser utilizada en el triaje, ya que no precisa pruebas de laboratorio (Tabla 1). En la práctica, cuando dos de sus criterios están presentes simultáneamente, se considera que el paciente tiene qSOFA positivo (y sepsis ante su sospecha). Pero, no se realizó ningún análisis para respaldar su uso como herramienta de detección o diagnóstico confirmado de sepsis<sup>37</sup>. Así, se suscitó una gran controversia sobre la efectividad de la escala qSOFA para identificar pacientes con sepsis o infección grave en el SUH. Esto determinó que múltiples meta-análisis hayan comparado la precisión del qSOFA y de los criterios del SRIS en la evaluación inicial del paciente con sospecha de infección<sup>6,36-40</sup>, observándose resultados discrepantes que podrían estar relacionados con la heterogeneidad de las poblaciones estudiadas. En general, los resultados muestran una sensibilidad inferior del qSOFA (25-43%) respecto al SIRS (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<sup>36-40</sup>. Por otro lado, en relación exclusivamente a la capacidad de pronosticar mortalidad a corto plazo, qSOFA tiene baja sensibilidad (60%) y una moderada especificidad (77%). Por su parte, el SRIS tiene una sensibilidad (88%), superior al qSOFA, pero con una especificidad 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<sup>36-40</sup>. En realidad, ni SRIS ni qSOFA son las herramientas ideales para el SUH y ambas tienen sus limitaciones<sup>1-4</sup>.

También se han encontrado hallazgos similares al comparar NEWS-2 o MEWS en relación a la capacidad predictiva de mortalidad<sup>19,41</sup>. Por ello, la SCC 2021 señala que aunque la presencia de un qSOFA positivo debería alertar al médico sobre la posibilidad de sepsis, dada la baja sensibilidad de qSOFA, el panel emitió una fuerte

recomendación en contra de su uso como herramienta de detección única<sup>1,2</sup>. Pero, no lo hace por su baja capacidad de predecir bacteriemia o confirmar infección en el paciente con qSOFA  $\geq 2$ <sup>1,2</sup>. Lo hace porque solo el 25% de los pacientes con qSOFA  $\geq 2$  detectados en el SUH presentaban un proceso infeccioso<sup>1,4,35</sup>.

En este escenario, muchos MUE han intentado buscar durante años una definición que consiga una sensibilidad y especificidad óptimas tanto para su detección precoz (diagnóstico), así como para estratificar el riesgo y mortalidad (pronóstico), que permitan al clínico establecer una rápida actuación en los SUH<sup>1,4,6,26,36-40,44</sup>. Las primeras definiciones (Sepsis-1 y Sepsis-2) condicionaban el diagnóstico a la presencia de una respuesta fisiológica ante distintas agresiones (SRIS) y la sospecha o presencia demostrada de una infección<sup>12</sup>. Estas definiciones se confirmaron como bastante sensibles pero poco específicas<sup>12,14</sup>. Este hecho justificó la necesidad de la aparición del consenso Sepsis-3<sup>3</sup>, en el que se estimaba el daño orgánico como eje central de la nueva definición de sepsis y, por tanto, la probabilidad de que el paciente fuera a fallecer<sup>3</sup>. 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<sup>23</sup>. En esta búsqueda se están estudiando distintas propuestas con criterios y variables fácilmente obtenibles en los SUH. Desde hace años se postulan combinaciones con las variables de las escalas que habitualmente se utilizan (SIRS, qSOFA, NEWS-2, MEWS)<sup>19,40</sup> junto con BM con resultados ya contrastados (lactato y procalcitonina-PCT)<sup>44-46</sup> y otros muy esperanzadores, aunque no disponibles habitualmente en los SUH (a la cabeza pro-adrenomedulina, suPAR, prepsina, IL-6, IL-8)<sup>45-49</sup>. En la Tabla 2 se muestran las variables incluidas en distintos estudios de INFURG-SEMES y el GT-LATINFURG con mayor probabilidad de integrar los futuros criterios definitorios de sepsis que cumplan con los objetivos de diagnóstico y pronóstico. Con todo, hoy en día se recomienda la utilización conjunta y sinérgica de escalas y los BM para la valoración inicial de los pacientes en los SUH con sospecha de infección. Y entre estos, los conocidos como BM de diagnóstico de infección bacteriana, bacteriemia y sepsis (a la cabeza la PCT) y aquellos que consiguen el mejor rendimiento pronóstico, sobre todo el lactato<sup>4,24,26,42-50</sup>. De tal manera que actualmente se puede recomendar, por los resultados obtenidos y validados con pacientes de los SUH, la siguiente estrategia<sup>24,26</sup>:

1) Para el diagnóstico de infección grave-sepsis, el modelo combinado SRIS  $\geq 2$  más PCT  $\geq 0,51$  ng/ml<sup>26</sup>.

2) Para evaluar el riesgo de mortalidad, la gravedad clínica y necesidad de unos cuidados más intensivos, el modelo qSOFA  $\geq 2$  más lactato  $\geq 2$  mmol/l<sup>26,50</sup>.

### 6.- Medición del lactato en los servicios de urgencias

La SSC 2021 sugiere medir el lactato en sangre para los adultos con sospecha de sepsis. Se trata de una recomendación débil con evidencia de baja calidad<sup>1,2</sup>.

El lactato es considerado el mejor marcador de hipoperfusión e hipoxia tisular, su obtención es rápida y barata y está incluido en todas las recomendaciones de valoración de los pacientes con sepsis en los SUH<sup>4,42</sup>. Además es uno de los tres criterios de *shock séptico* según la definición en Sepsis-3<sup>3</sup>. En países como España o EE.UU., la disponibilidad de la medición del lactato en los SUH es prácticamente del 100%<sup>4,23</sup>. Sin embargo, distintos trabajos han comunicado su poca disponibilidad en hospitales de otros países, donde el acceso a este recurso llega a ser solo del 5 al 35% de los centros<sup>51</sup>. Por todos estos motivos, se recomienda su valoración de forma precoz con obtención de resultados rápidos tras su extracción (en sistemas analíticos a la cabecera del paciente –*point of care*– o en el laboratorio de urgencias de forma inmediata) en los pacientes con sospecha o diagnóstico de sepsis tras su llegada al SUH, incluso sin hipotensión<sup>1-4,26,42,44</sup>. La no disponibilidad del lactato en distintos centros no debe hacer dudar de su indicación, sino que debe ser el motor para reclamar su disponibilidad en todos los SUH<sup>4,23</sup>.

Además, las mismas guías de SSC 2021 refieren un nivel bajo en la calidad de la evidencia sobre el uso de lactato para conducir la reanimación desde el SUH<sup>1,2</sup>. Sin embargo, los SUH están habituados a utilizar el aclaramiento del lactato y su medición seriada tanto para guiar la reanimación como para valorar la evolución clínica y el pronóstico del paciente<sup>4,26,42,44,52,53</sup>. Recientemente, distintos artículos han confirmado la utilidad de la valoración del lactato (más aún en combinación con otros BM y escalas) en los SUH en los pacientes con infección grave y sepsis<sup>4,26,50,52-54</sup>.

En resumen, consideramos esencial la medición del lactato tanto en la primera valoración del paciente en el SUH como en la toma de decisiones, así como para estimar su pronóstico y utilizarlo como guía de reanimación y evolución de la situación del paciente en urgencias.

### 7.- Procalcitonina como herramienta de ayuda para indicar antibioterapia en urgencias

La SSC 2021 recomienda para pacientes adultos con sospecha de sepsis o *shock séptico* no usar la PCT más la evaluación clínica para decidir cuándo comenzar con antimicrobianos, en comparación con la evaluación clínica sola. Se trata de una recomendación débil con evidencia de muy baja calidad<sup>1,2</sup>. En este sentido, ante las controversias que existen<sup>1,2,4,42,55</sup>, los autores hacen distintas consideraciones en relación al uso, interpretación y utilidad de la PCT en los SUH:

- Las manifestaciones clínicas de los procesos infecciosos son a menudo inespecíficas, lo que dificulta su reconocimiento precoz. Además, los criterios de sepsis (como se ha comentado en el punto 5) son poco específicos y comunes con otras infecciones víricas, situaciones inflamatorias no infecciosas y otras enfermedades agudas. Los BM han demostrado ser herramientas de ayuda para el clínico a la hora de mejorar el diagnóstico (y por lo tanto, el correcto tratamiento de la infección) y

la estratificación de riesgo y pronóstico (y así facilitar y adelantar la toma de decisiones urgentes)<sup>4,24,26,42</sup>.

- Es fundamental conocer la cinética de PCT tras la agresión bacteriana y cómo puede ayudar, igualar o superar a la evaluación clínica en distintas situaciones en los SUH en su capacidad para predecir una confirmación de infección bacteriana, bacteriemia y sepsis<sup>4,24,26,42,56-58</sup>.
- Fisiopatológicamente, la elevación de los valores de PCT son el reflejo del grado de respuesta inmune y activación de la cascada inflamatoria, que se traduce en una respuesta inflamatoria sistémica, tras el reconocimiento del patógeno<sup>4,24,26,42</sup>.
- La solicitud de la PCT en el SUH no debe sustituir de ninguna manera a la evaluación de la historia clínica, exploración, juicio médico y solicitud de las pruebas microbiológicas que se consideren oportunas en cada caso<sup>42,43</sup>. Siempre se debe considerar como una herramienta de ayuda para la evaluación clínica y diagnóstica como refiere la propia SSC 2021<sup>1,2,42</sup>. Hay que individualizar cada paciente y conocer las situaciones de falsos negativos y limitaciones que puede tener la PCT. Por ello, hay que recordar que un valor negativo de la PCT no excluye ni una infección bacteriana ni una sepsis y, en esas situaciones, habría que administrar antimicrobianos según las recomendaciones que se exponen en el próximo epígrafe<sup>1,2,42</sup>.
- En el caso de sospecha de bacteriemia por los resultados del modelo combinado SRIS  $\geq 2$  más PCT  $\geq 0,51$  ng/ml<sup>26</sup> o al aplicar un modelo predictivo de bacteriemia para los SUH (Modelo SMPB-Toledo o MPB-INFURG-SEMES)<sup>24,56-58</sup>, se deberían extraer hemocultivos y administrar los antimicrobianos.

Por todo ello, en opinión del GT-LATINFURG, en la valoración clínica inicial del paciente con sospecha de infección se recomienda la determinación de PCT para apoyar la sospecha clínica de infección bacteriana, la posibilidad de bacteriemia y para guiar el inicio de la antibioterapia. Sin embargo, se debe considerar siempre la posibilidad de falsos negativos de PCT y valorar (sobre todo en inmunodeprimidos, ancianos, pacientes con comorbilidad, etc.) la administración de antibioterapia con resultados bajos de PCT<sup>1,2,42</sup>. La utilidad de los BM como herramienta de ayuda en el diagnóstico, pronóstico y adecuación del tratamiento antibiótico y de soporte es indudable, por lo que se recomienda hoy en día, junto con la analítica inicial (perfil de sepsis)<sup>4</sup>, la disponibilidad universal y valoración del lactato y PCT en todos los enfermos con sospecha de infección grave-sepsis en los SUH<sup>4,24,26,42</sup>.

### 8.- Administración de las primeras dosis de antibiótico en el servicio de urgencias

La SSC 2021 recomienda:

- En adultos con sospecha, no confirmada, de sepsis “reevaluar continuamente y descartar otros diagnósticos alternativos”, de forma que si se confirma otra enfermedad se recomienda discontinuar la terapia antimicrobiana empírica. Se trata de una recomendación “de mejores prácticas”<sup>1,2</sup>.

- En adultos con posible, probable o confirmado *shock séptico*, administrar la terapia antimicrobiana en menos de una hora. Se trata de una recomendación fuerte con evidencia de baja calidad<sup>1,2</sup>.
- En adultos con alta probabilidad de sepsis, sin *shock*, administrar la terapia antimicrobiana en menos de una hora. Se trata de una recomendación fuerte con evidencia de muy baja calidad<sup>1,2</sup>.
- En aquellos donde la sepsis es posible, pero no está confirmada, seguir investigando para intentar confirmar el diagnóstico y en las 3 horas posteriores decidir, si preocupa la posibilidad de infección, administrar antibióticos o seguir vigilando al paciente. Se trata de recomendaciones débiles con evidencia de muy baja calidad<sup>1,2</sup>.

Tras la primera atención del paciente y superado el reto del diagnóstico de infección-sepsis, junto con la indicación de las medidas iniciales para estabilizar al paciente (fluidoterapia), se convierte en una prioridad absoluta administrar las primeras dosis de antimicrobianos adecuados de forma precoz en el SUH, lo que determinará la evolución del paciente en procesos graves<sup>1-4,55,59</sup>. En este sentido, los antimicrobianos y el control del foco, por ejemplo quirúrgico, precoces son determinantes para el pronóstico del paciente<sup>55,59</sup>. Por ello, los centros deben generar circuitos organizativos para que los antibióticos estén disponibles de manera inmediata a solicitud del urgenciólogo cuando esté indicado, las 24 horas del día en todos los centros, ya que múltiples estudios han de mostrado que la administración de la primera dosis del antibiótico apropiado en una ventana de tiempo entre la primera y la tercera hora desde que se establece el síndrome séptico, aún sin tener confirmación microbiológica de la infección, es pertinente y puede evitar la progresión a *shock séptico* o situaciones de disfunción orgánica provocadas por los efectos de la respuesta inflamatoria<sup>55,59-61</sup>.

Además del tiempo puerta-antimicrobiano (administración precoz) y que estos estén indicados, por tratarse realmente de una infección bacteriana, la pauta elegida (sea de forma empírica o dirigida) debe ser la apropiada o adecuada según el foco y el patógeno posible<sup>55,62,63</sup>. Desgraciadamente, en este sentido se ha documentado que hasta en el 40-50% de las ocasiones la prescripción en los SUH es errónea o inadecuada según las guías de refe-

rencia (uso de antibióticos sin indicación, elección del antimicrobiano empírico inapropiado, posología errónea, momento de administración retrasado)<sup>4,55,62,63</sup>. Pero, en el resto de ocasiones, además de ser la garantía de mejor evolución para el paciente, se comprueba que no se cambia la pauta en la planta de hospitalización o en la UCI<sup>55,64</sup>. Por ello, es necesario incrementar la adherencia a las guías empíricas locales, dentro de programas de optimización del uso de antimicrobianos (PROA) en el área de urgencias y que el urgenciólogo participe activamente en los grupos multidisciplinares (las comisiones de infecciones, PROA, equipos de sepsis, etc.), que existan en cada centro<sup>4,55,63</sup>.

Por todo lo dicho, para mejorar la elección y desarrollo de la pauta antimicrobiana, el GT-LATINFURG se adhiere a la estrategia de las “4 D” para la selección del antimicrobiano correcto para cada caso<sup>64</sup>: droga, dosis, duración y discontinuación (Tabla 3). Se es consciente que, por un lado, siempre hay que individualizar según las características de cada enfermo y su situación (evaluación de posibles alergias, insuficiencia renal, valorar la posibilidad de patógenos multirresistentes) y reevaluar periódicamente la situación y, por otro, aunque las premisas iniciales más importantes en los SUH son la adecuación de la indicación y el momento de su administración en la primera hora o en la ventana de 3 horas según las recomendaciones señaladas al inicio de este apartado<sup>1,2,55</sup>, las 4 D son importantes tanto por la continuidad asistencial como en aquellas situaciones donde se tienen que aplicar. Entre estas últimas, a pacientes que permanecen en observación 24 horas, de 1-3 días en unidades de corta estancia dependientes de los SUH, o por cuestiones organizativas o de saturación de los centros que hacen que algunos pacientes sean dados de alta desde el SUH sin haber ingresado<sup>55,62,64</sup>.

### 9.- Consideraciones sobre la reanimación inmediata en los servicios de urgencias

La SSC 2021 recomienda a su vez:

- Que el tratamiento y la reanimación comiencen de inmediato. Se trata de una recomendación “de mejores prácticas”<sup>1,2</sup>.
- Para pacientes con hipoperfusión sugiere que se administren al menos 30 ml/kg de líquidos cristaloides intravenosos dentro de las primeras 3 horas de reani-

**Tabla 3.** Cuatro D para la selección del antimicrobiano adecuado

Cuatro D	Acción	Consideración
Fármaco	Terapia inapropiada	Fármacos que pueden agravar las disfunciones orgánicas pre-existentes.
	Terapia apropiada	Elección empírica adecuada, considerando la epidemiología local y posibles factores de riesgo para patógenos resistentes.
	Combinación terapéutica	Posibles efectos sinérgicos, mayor espectro, menor inducción de resistencias o toxicidad.
	Momento adecuado	Preferentemente en la primera hora ( <i>shock séptico</i> y sepsis) con una ventana hasta las 3 horas (sospecha de sepsis).
Dosis	Farmacocinética	Volumen de distribución, depuración, unión a proteínas y penetración al tejido infectado (foco).
	Farmacodinamia	Fármaco tiempo-dependiente, concentración-dependiente, pico máximo.
	Toxicidad	Ajuste a la función renal, hepática, terapia de reemplazo renal u otros.
Duración	Duración apropiada	Elección de pautas cortas si validadas.
	Tiempo de respuesta	Evaluación de la resolución del síndrome infeccioso y erradicación microbiológica.
Discontinuación	Monitorización	Toma de cultivos y biomarcadores de respuesta terapéutica.

Adaptado de referencia 64.



mación. Se trata de una recomendación débil con evidencia de baja calidad<sup>1,2</sup>.

- Para adultos con sepsis o *shock* séptico sugiere usar medidas dinámicas para guiar la reanimación con líquidos, además del examen físico y los parámetros estáticos. Se trata de una recomendación débil con evidencia de muy baja calidad<sup>1,2</sup>. Los parámetros dinámicos incluyen la respuesta a una elevación pasiva de la pierna o un bolo de líquido, utilizando el volumen sistólico (VS), la variación del volumen sistólico (VVS), la variación de la presión del pulso (VPP) o la ecocardiografía, cuando esta esté disponible.
- Para adultos con sepsis o *shock* séptico, sugiere orientar la reanimación para disminuir en lactato sérico en pacientes con concentraciones elevadas iniciales, una vez interpretado el contexto clínico. Se trata de una recomendación débil con evidencia de baja calidad<sup>1,2</sup>.
- Para adultos con *shock* séptico, sugiere usar el tiempo de llenado capilar como complemento a otras medidas de valoración de la perfusión para orientar la reanimación. Se trata de una recomendación débil con evidencia de baja calidad<sup>1,2</sup>.

Para una reanimación hídrica adecuada se debe considerar distintos aspectos de forma global:

- La cantidad de líquidos a administrar, la respuesta al volumen infundido para prevenir la sobrecarga hídrica y posibles efectos secundarios como la fuga capilar y la hipoperfusión consecuente, edema pulmonar y la hipoxia secundaria, etc.<sup>64,65</sup>.
- Se debe seleccionar el tipo de soluciones adecuado dependiendo de las distintas etapas de la reanimación en la que se encuentre el paciente<sup>65,66</sup>.
- Algunos trabajos ya han señalado que la meta de 30 ml/kg en las primeras 3 horas propuesta por SSC 2021<sup>1,2</sup> podría ser inadecuada y se asociaría con incremento de la mortalidad<sup>51</sup>. Por ello, una de las metas hemodinámicas es tratar de optimizar el gasto cardiaco con la cantidad mínima necesaria de líquidos intravenosos que se aporten en total (entiéndase la suma de cargas, soluciones de "mantenimiento", infusiones de fármacos, nutrición, etc.) durante la reanimación inicial, con el objetivo de normalizar la presión arterial media, la frecuencia cardiaca y el llenado capilar, parámetros macrohemodinámicos que en etapas iniciales de la sepsis y *shock* séptico se correlacionan fielmente con lo que sucede a nivel microhemodinámico<sup>67</sup>.

En base a lo comentado, estamos de acuerdo que la reanimación comience de inmediato<sup>1,2</sup> y para pacientes con hipoperfusión que se administren al menos 30 ml/kg de líquidos cristaloides intravenosos dentro de las primeras 3 horas de reanimación valorando los parámetros dinámicos y siendo esencial la ayuda de la ecografía a la cabecera del paciente que hoy en día realizan los urgenciólogos<sup>65-67</sup>. De la misma forma, se deberá valorar para adultos con sepsis sin hipotensión pero hiperlactacidemia, y en ellos se deberá orientar la reanimación a disminuir el lactato sérico en pacientes con concentraciones elevadas iniciales (una vez interpretado cada contexto clínico)<sup>1,2,55</sup>.

La ausencia de respuesta a volumen en pacientes con gasto cardiaco bajo puede ser una indicación para

iniciar vasopresores o inotrópicos, con las mismas metas terapéuticas macro y microhemodinámicas: mejorar el aporte de oxígeno y nutrientes a los tejidos, optimizar la precarga, contractibilidad y poscarga al tiempo que se tiene un impacto positivo en la perfusión<sup>1,2,65,68</sup>. Hay poca discusión sobre los fármacos que se deben utilizar. La noradrenalina sigue siendo el de primera elección y el más utilizado, seguido de vasopresina, adrenalina, dobutamina y otros<sup>1,2</sup>. En este sentido, el debate se debe centrar en el momento adecuado para su inicio, pues se ha demostrado que vasopresores tempranos, incluso administrados por vía periférica, tiene efectos beneficiosos al requerir menos aporte de líquidos intravenosos, menos horas de hipotensión y menos duración y dosis total de vasopresores, entre otros efectos<sup>68</sup>. Por ello, los vasopresores se pueden, y probablemente se deben, iniciar a la par de la evaluación de la respuesta a volumen y la reanimación hídrica<sup>68-70</sup>. Este aspecto deberá ser concretado en las futuras guías.

### 10.- Acerca de la indicación para que el ingreso en la unidad de cuidados intensivos se haga efectivo antes de 6 horas

La SSC 2021, para los adultos que requieren ingreso en la UCI con síndrome séptico, sugiere que el ingreso se haga efectivo antes de 6 horas. Se trata de una recomendación débil con evidencia de baja calidad<sup>1,2</sup>.

La sepsis puede progresar y evolucionar a *shock* séptico y, en un porcentaje relevante, finalmente al fallecimiento del paciente<sup>1,2</sup>. De los enfermos atendidos en el SUH por sepsis hemodinámicamente estables, el 17,8% progresan a inestabilidad hemodinámica en las 72 horas siguientes, con un aumento de la mortalidad a 30 días del 3,1 al 13,1%, respectivamente<sup>71</sup>. Por ello, es esencial identificar este subgrupo de pacientes para lograr tanto un tratamiento inmediato como una transferencia a UCI más rápida<sup>4,72</sup>. Las admisiones tardías de pacientes desde el SUH se asocian con una disminución del cumplimiento de los paquetes de medidas establecidos y un aumento de la mortalidad, de la duración de la estancia en la UCI y en el hospital<sup>72,73</sup>.

Por todo ello, se debe reflexionar y plantear soluciones a las causas del retraso de la transferencia del paciente con sepsis-*shock* séptico a la UCI. Dado que pueden ser múltiples causas las que puedan originarlo y que no hay realidades exactas, se debería analizar cada centro de forma individual. Entre las distintas razones, seguramente se encontrarán la falta de detección precoz, la falta de comunicación adecuada, la saturación y colapso de los servicios de urgencias y la posible falta de camas en UCI<sup>1,2,4,74-76</sup>.

## Discusión y conclusiones

Una vez revisados y comentados los diez puntos clave de la SSC 2021 considerados por los autores (Tabla 4) en relación a la atención del paciente con infección

**Tabla 4.** Resumen de las consideraciones o propuestas desde el GT-LATINFURG en relación a los 10 puntos clave o recomendaciones realizadas por la guía *Surviving Sepsis Campaign* de 2021

1. Elaborar unas guías orientadas a detectar, prevenir la progresión y atender a los pacientes con infección grave y sepsis en los SUH con la colaboración del resto de especialistas implicados (multidisciplinar) para garantizar la continuidad asistencial. De esta forma, seguir la hoja de ruta marcada en la Declaración de Guadalajara.
2. Mostrar la importancia cuantitativa y cualitativa del impacto de los procesos infecciosos, sepsis y bacteriemia en los SUH, así como el impacto del SUH sobre la evolución y pronóstico del paciente. Poner de relieve la importancia de una atención precoz y adecuada en el SUH para evitar la progresión del paciente con sepsis a *shock* séptico, de infección sin SRIS a sepsis y la predicción de bacteriemia.
3. En opinión de los autores, la existencia de formación específica y capacitación de los urgenciólogos (mayor y mejor en los SUH de países donde existe esta especialidad), la adaptación de un sistema de triaje y la existencia de SEA de sepsis, así como la mayor dotación de recursos humanos, diagnósticos (por ejemplo la disponibilidad de BM), materiales y organizativos (que puedan superar la presión asistencial y saturación de los SUH) facilitarían la detección precoz de los pacientes con sepsis y limitaría el infradiagnóstico.
4. En el caso de los SUH el primer *bundle* debe empezar en el triaje con la 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 *retraje*) que permita reevaluar al paciente si aparecen signos o datos de alarma.
5. Hasta la validación de un único modelo de predicción diagnóstica y pronóstica para el paciente con infección grave-sepsis, se recomienda la estrategia de las escalas combinadas:
  - 1) Para el diagnóstico de infección grave-sepsis el modelo combinado SRIS más PCT.
  - 2) Para evaluar el riesgo de mortalidad, la gravedad clínica y necesidad de unos cuidados más intensivos el modelo qSOFA más lactato.
6. Se considera esencial la medición del lactato tanto en la primera valoración del paciente en el SUH como en la toma de decisiones, así como para estimar su pronóstico y utilizarlo como guía de reanimación y evolución de la situación del paciente en urgencias. Por ello, debe estar disponible en todos los SUH, ya que se recomienda su valoración en todos los pacientes con infección grave-sepsis de manera precoz con resultado rápido tras su extracción (bien *point of care* en el triaje o con resultado rápido de laboratorio).
7. Se considera y recomienda la determinación de PCT para apoyar la sospecha clínica de infección bacteriana, la posibilidad de bacteriemia y guiar el inicio de la antibioterapia, en la valoración clínica inicial del paciente con sospecha de infección en los SUH. Pero, se debe considerar siempre la posibilidad de falsos negativos de PCT y valorar la administración de antibioterapia aún con resultados bajos de PCT. Considerar a la PCT como una herramienta de ayuda que debería estar disponible en todos los SUH.
8. En caso de posible infección grave, sepsis (con y sin *shock*) o sospecha fundada de bacteriemia administrar la/s primera/s dosis de antimicrobiano/s en menos de una hora. En caso de sospecha de infección pero no de sepsis, ni bacteriemia, ni existencia de otros factores de gravedad, primero descartar otras enfermedades agudas e intentar confirmar con las pruebas convenientes el posible proceso infeccioso para administrar los antimicrobianos antes de 3 horas. Además, cuando se precise, realizar control del foco (por ejemplo cirugía) antes de 6-12 horas.
9. Se debe considerar la cantidad de líquidos a administrar, el adecuado tipo de soluciones dependiendo de las distintas etapas de la reanimación, optimizar el gasto cardiaco con la cantidad mínima necesaria de líquidos intravenosos que se aporten en total durante la reanimación inicial, con el objetivo de normalizar la PAM, frecuencia cardiaca y llenado capilar. Considerar vasopresores precoces (norepinefrina), incluso para iniciar a la par de la evaluación de la respuesta a volumen y la reanimación hídrica. Y utilizar la ecografía a pie de cama y la seriación del lactato para guiar la administración de fluidoterapia adecuada a cada caso.
10. Se debe reflexionar y plantear soluciones, en cada centro, sobre las causas del retraso de la transferencia del paciente a la UCI. Existen múltiples razones que pueden originar esta demora: la falta de detección precoz, falta de comunicación adecuada entre especialistas, la saturación y colapso de los SUH y la posible falta de camas en la UCI, entre otras.

GT-LATINFURG: Grupo Latinoamericano para la mejora de la atención del paciente con infección en Urgencias; SUH: servicios de urgencias hospitalarios; UCI: unidad de cuidados intensivos; SRIS: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica; qSOFA: *quick Sepsis-related Organ Failure Assessment*; BM: biomarcador; SEA: sistemas electrónicos de alertas; PCT: procalcitonina; PAM: presión arterial media.

grave o sepsis en los SUH, se han identificado distintas propuestas para su mejora o resolución por parte del GT-LATINFURG. En la Tabla 4 se recogen de forma resumida algunas estrategias o recomendaciones a adoptar para los SUH válidas para cualquier entorno y realidad en Latinoamérica. Estas deben modularse 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 controversias existentes para mejorar en todo lo posible la atención de los pacientes con infección grave y sepsis.

**Conflicto de intereses:** AJJ es miembro de SEMES (Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias), Coordinador del GT-LATINFURG (Grupo Latinoamericano para la mejora de la atención del paciente con infección en Urgencias) y Coordinador adjunto de INFURG-SEMES (Grupo de Infecciones de la SEMES). LAGdS es miembro de la SMME (Sociedad Mexicana de Medicina de Emergencias), del GT-LATINFURG, del ILAS (Instituto Latinoamericano de Sepsis) y del Comité Ejecutivo de Global Sepsis Alliance. GMS es miembro de la SMME y del GT-LATINFURG. DASS es miembro de la SMME y del GT-LATINFURG. FARR es miembro de FLAME (Federación Latinoamericana de Medicina de Emergencias), de la ACEM (Asociación Colombiana de Especialistas en Medicina de Urgencias y Emergencias) y del GT-LATINFURG.

DSA es el Presidente de la SMME. JDLT es el Presidente de FLAME, miembro de la SMME y del GT-LATINFURG. MJVL es Presidente de SEMES. DEG es Vicepresidente de FLAME, coordinador adjunto del GT-LATINFURG y miembro de la SAE (Sociedad Argentina de Emergencias). JGdC es coordinador de INFURG-SEMES, miembro del GT-LATINFURG y de SEMES. EM es Delegado de la IFEM (International Federation for Emergency Medicine) para América Central y del Sur, Expresidente de FLAME, miembro del GT-LATINFURG y de la SAE. PPS es Vicepresidente de la SEMES y miembro de GT-LATINFURG e INFURG-SEMES. FJCG es secretario de INFURG-SEMES, miembro del GT-LATINFURG, coordinador del GEIPC (grupo de estudio de Infección en el paciente crítico), miembro de GEIRAS (grupo de estudio de la infección relacionada con la asistencia sanitaria) y de GESITRA-IC (grupo de estudio de la infección en el paciente trasplantado y huésped inmunocomprometido) de la SEIMC (Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica) y miembro del Comité Central del Código Sepsis Nacional de España. RRD es miembro de INFURG-SEMES y SEMES. RJG es Presidente de SEMES-Castilla La Mancha.

**Financiación:** Los autores declaran la no existencia de financiación en relación al presente artículo.

**Responsabilidades éticas:** 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 y con revisión externa por pares.**

## Bibliografía

- 1 Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Crit Care Med.* 2021;49:e1063-e1143.
- 2 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.
- 3 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.
- 4 Julián-Jiménez A, Supino M, López Tapia JD, Ulloa González C, Vargas Téllez LE, González del Castillo J, et al, en nombre del Grupo de Trabajo Latinoamericano para la mejora de la atención del paciente con Infección en Urgencias (GT-LATINFURG). Puntos clave y controversias sobre la sepsis en los servicios de urgencias: propuestas de mejora para Latinoamérica. *Emergencias.* 2019;31:123-35.
- 5 Litell JM, Guirgis F, Driver B, Jones AE, Puskarich MA. Most emergency department patients meeting sepsis criteria are not diagnosed with sepsis at discharge. *Acad Emerg Med.* 2021;28:745-52.
- 6 Julián-Jiménez A, Supino M, Loro Chero L, en nombre del Grupo de Trabajo Latinoamericano para la mejora de la atención del paciente con Infección en Urgencias (GT-LATINFURG). Hacia la definición de Sepsis-4: poder diagnóstico y pronóstico de los biomarcadores para mejorar el tratamiento de la sepsis en los servicios de urgencias. *Med Clin (Barc).* 2020;154:147-8.
- 7 Ang J, Boyle A. Surviving Sepsis Campaign 2021 guideline: fails to appreciate the challenge of evaluating an undifferentiated patient. *Eur J Emerg Med.* 2022;29:99-100.
- 8 De Groot B, Jessen MK, Nickel CH. The new 2021 Surviving Sepsis Guidelines: an emergency department perspective may be more effective. *Eur J Emerg Med.* 2022;29:5-6.
- 9 De Groot B, Struyk B, Najafi R, Halma N, Pelsler L, Vorst D, et al. Inclusion of emergency department patients in early stages of sepsis in a quality improvement programme has the potential to improve survival: a prospective dual-centre study. *Emerg Med J.* 2017;34:578-85.
- 10 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.
- 11 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 uruguayólogos. *Emergencias.* 2022;34:471-3.
- 12 American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med.* 1992;20:864-74.
- 13 Barcelona Declaration. Surviving Sepsis Campaign in the ESICM annual meeting in Barcelona in 2002. (Consultado 13 Abril 2022). Disponible en: <https://www.sccm.org/SurvivingSepsisCampaign/About-SSC/History/Barcelona-Declaration>
- 14 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.
- 15 Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med.* 2004;32:858-73.
- 16 Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Intensive Care Med.* 2008;34:17-60.
- 17 Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including the Pediatric Subgroup. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med.* 2013;41:580-637.
- 18 Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med.* 2017;43:304-77.
- 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 hospitalarios: revisión sistemática y metanálisis. *Emergencias.* 2021;33:374-81.
- 20 León Gil C, García-Castrillo L, Moya Mir M, Artigas Raventos A, Borges Sa M, Candel González FJ, et al. Documento de Consenso (SEMES-SEMICYUC). Recomendaciones del manejo diagnóstico-terapéutico inicial y multidisciplinario de la sepsis grave en el Servicios de Urgencias Hospitalarios. *Emergencias.* 2007;19:260-72.
- 21 Martínez Ortiz de Zárate M, González del Castillo J, Julián-Jiménez A, Piñera Salmerón P, Llopis Roca F, Guardiola Tey JM, et al. Estudio INFURG-SEMES: Epidemiología de las Infecciones en los Servicios de Urgencias Hospitalarios y evolución en la última década. *Emergencias.* 2013;25:368-78.
- 22 Julián-Jiménez A, García DE, González del Castillo J, Guimarães HP, García-Lamberechts EJ, Menéndez E, et al, en nombre del Grupo de Trabajo Latinoamericano para la mejora de la atención del paciente con Infección en Urgencias (GT-LATINFURG). Puntos clave sobre la COVID-19 en los servicios de urgencias: propuestas de mejora para su atención en Latinoamérica. *Emergencias.* 2021;33:42-58.
- 23 Llopis-Roca F, López Izquierdo R, Miro O, García-Lamberechts EJ, Julián-Jiménez A, González del Castillo J. Mapa de la situación actual de la atención a la sepsis en los servicios de urgencias españoles. *Rev Esp Quimioter.* 2022;35:192-203.
- 24 Julián-Jiménez A, Rubio-Díaz R, González del Castillo J, Candel González FJ. Nuevos modelos predictivos de bacteriemia en el servicio de urgencias: un paso adelante. *Rev Esp Quimioter.* 2022;35:344-56.
- 25 Julián-Jiménez A, Palomo MJ, Laín N, Estebaran J. Nuevas alternativas terapéuticas para la sepsis grave, pero sin olvidar los viejos retos: detección y manejo precoz de los pacientes. *Med Intensiva.* 2011;35:588-90.
- 26 Rubio-Díaz R, Julián-Jiménez A, González del Castillo J, García-Lamberechts EJ, Huarte Sanz I, Navarro Bustos C, et al. Capacidad del lactato, procalcitonina y criterios definitorios de sepsis para predecir mortalidad a 30 días, bacteriemia o infección confirmada microbiológicamente en los pacientes atendidos por sospecha de infección en urgencias. *Emergencias.* 2022;34:182-90.
- 27 Gorordo Delsol LA, Mérida García JA, López Gómez A. Sepsis: Más allá de la enfermedad. *Arch Med Urg Mex.* 2014;6:12-6.
- 28 García-Regalado JF, Arellano-Hernández N, Loría-Castellanos J. Triaje hospitalario. Revisión de la literatura y experiencia en México. *Pren Med Argent.* 2016;102:233-41.
- 29 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.
- 30 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.
- 31 Kausch SL, Moorman JR, Lake DE, Kiem-Malpasc J. Physiological machine learning models for prediction of sepsis in hospitalized adults: an integrative review. *Int Crit Care Nurs.* 2021;65:103035.
- 32 Warrantig S, Alderson P, Evans DJW, Lewis SR, Kourbeti IS, Smith AF. Automated monitoring compared to standard care for the early detection of sepsis in critically ill patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2018;6:CD012404.
- 33 Hunt A. Sepsis: an overview of the signs, symptoms, diagnosis, treatment and pathophysiology. *Emerg Nurse.* 2019;27:32-41.
- 34 Holub M, Závada J. Clinical aspects of sepsis. *Contrib Microbiol.* 2011;17:12-30.
- 35 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.
- 36 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.
- 37 Fernando SM, Tran A, Taljaard M, Cheng SR, Kochweg 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.
- 38 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.
- 39 Serafim R, Gomes JA, Salluh J, Serafim R, Póvoa P. A comparison of the quick-SOFA 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.
- 40 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.
- 41 González J, Clemente C, Candel FJ, Martín-Sánchez FJ. New sepsis criteria: Do they replace or complement what is known in the

- approach to the infectious patient? *Rev Esp Quimioter.* 2017;30 (Supl. 1):48-51.
- 42 Julián-Jiménez A, Candel-González FJ, González del Castillo J. Utilidad de los biomarcadores de inflamación e infección en los servicios de urgencias. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2014;32:177-90.
- 43 Vincent JL, Bogossian E, Menozzi M. The Future of Biomarkers. *Crit Care Clin.* 2020;36:177-87.
- 44 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.
- 45 Julián-Jiménez A, Yañez MC, González del Castillo J, Salido-Mota M, Mora-Ordóñez B, Arranz-Nieto MJ, et al. Poder pronóstico de mortalidad a corto plazo de los biomarcadores en los ancianos atendidos en Urgencias por infección. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2019;37:11-8.
- 46 González Del Castillo J, Clemente-Callejo C, Llopis F, Irimia A, Oltra-Hostalet F, Rechner C, et al; INFURG-SEMES 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.
- 47 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.
- 48 Kumar P, Kakar A, Gogia A, Waziri N. Evaluation of soluble urokinase-type plasminogen activator receptor (suPAR) quick test for triage in the emergency department. *J Family Med Prim Care.* 2019;8:3871-5.
- 49 Rubio Díaz R, De Rafael González E, Martín Torres E, Valera Núñez E, López Martos AM, Melguizo Melguizo D, et al. Poder pronóstico de mortalidad a corto plazo del receptor soluble activador del plasminógeno tipo uroquinasa (suPAR) en los pacientes atendidos en urgencias por infección. *Rev Esp Quimioter.* 2022;35:50-62.
- 50 Yañez MC, Salido Mota M, Fuentes Ferrer M, Julián-Jiménez A, Piñera P, Llopis F, et al. Comparación de distintas estrategias para la predicción de muerte a corto plazo en el paciente anciano infectado. *Rev Esp Quimioter.* 2019;32:156-64.
- 51 Gorordo-Delsol LA, Merinos-Sánchez G, Estrada-Escobar RA, Medveczky-Ordóñez NI, Amezcua-Gutiérrez MA, Morales-Segura MA, et al. Sepsis y choque séptico en los servicios de urgencias de México: estudio multicéntrico de prevalencia puntual. *Gac Med Mex.* 2020;156:495-501.
- 52 Morris E, McCartney D, Lasserson D, Van den Burel A, Fisher R, Hayward G. Point-of-care lactate testing for sepsis at presentation to health care: a systematic review of patient outcomes. *Br J Gen Pract.* 2017;67:e859-70.
- 53 Dettmer M, Holthaus CV, Fuller BM. The impact of serial lactate monitoring on emergency department resuscitation interventions and clinical outcomes in severe sepsis and septic shock: an observational cohort study. *Shock.* 2015;43:55-61.
- 54 Julián-Jiménez A, Márquez Alonso JA, Fernández Elías E, Flores-Chacartegui M. Capacidad del lactato y la procalcitonina para predecir bacteriemia y mortalidad en Urgencias. *Med Clin (Barc).* 2014;143:330-1.
- 55 González-Castillo J, Candel FJ, Julián-Jiménez A. Antibiotics and timing in infectious disease in the emergency department. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2013;31:173-80.
- 56 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.
- 57 Julián-Jiménez A, García-Lamberechts EJ, González del Castillo J, Navarro Bustos C, Llopis-Roca F, Martínez-Ortiz de Zárate M, et al. Validación del modelo predictivo de bacteriemia (SMPB-Toledo) en los pacientes atendidos en el servicio de urgencias por infección. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2022;40:102-12.
- 58 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.
- 59 Sterling SA, Ryan Miller W, Pryor J, Puskarich MA, Jones AE. The Impact of timing of antibiotics on outcomes in severe sepsis and septic shock: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med.* 2015;43:1907-15.
- 60 Seymour CW, Gesten F, Prescott HC, Friedrich ME, Iwashyna TJ, Phillips GS, Lemeshow S, Osborn T, Terry KM, Levy MM. Time to Time to treatment and mortality during mandated emergency care for sepsis. *N Engl J Med.* 2017;376:2235-44.
- 61 Peltan ID, Brown SM, Bledsoe JR, Sorensen J, Stat M, Samore MH, et al. ED Door-to-Antibiotic Time and Long-term Mortality in Sepsis. *Chest.* 2019;155:938-46.
- 62 Denny KJ, Gartside JG, Alcorn K, Cross JW, Maloney S, Keijzers G. Appropriateness of antibiotic prescribing in the Emergency Department. *J Antimicrob Chemother.* 2019;74:515-20.
- 63 Yunquera-Romero L, Márquez-Gómez I, Henares-López A, Morales-Lara MJ, Gallego Fernández C, Asensi-Díez R. Adecuación de las prescripciones antimicrobianas realizadas en el área de urgencias de un hospital de tercer nivel. *Rev Esp Quimioter.* 2018;31:209-16.
- 64 Malbrain MLNG, Van Regenmortel N, Saugel B, De Tavernier B, Van Gaal PJ, Joannes-Boyau O, et al. Principles of fluid management and stewardship in septic shock: it is time to consider the four D's and the four phases of fluid therapy. *Ann Intensive Care.* 2018;8:66.
- 65 Gorordo-Delsol LA, Montoya-Rojo JO, Merinos-Sánchez G, Amezcua-Gutiérrez MA, Hernández-López GD. Reanimación hídrica: fisiología de la respuesta a volumen. *Rev Educ Investig Emer.* 2019;1:145-51.
- 66 Merinos-Sánchez G, Gorordo-Delsol LA, Guamán-Crespo JO, Hernández-López GD. Reanimación hídrica: tipos de líquidos y efectos adversos. *Rev Educ Investig Emer.* 2019;1:23-31.
- 67 Asfar P, Meziani F, Hamel JF, Frelon F. High versus low blood pressure target in patients with septic shock. *N Eng J Med.* 2014;370:1583-93.
- 68 Tian DH, Smuth C, Keijzers G, Macdonald SP, Peake A, Udy A, et al. Safety of peripheral administration of vasopressor medications: a systematic review. *Emerg Med Australas.* 2020;32:220-7.
- 69 Ospina-Tascón GA, Hernández G, Álvarez 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.
- 70 Bai X, Yu W, Ji W, Lin Z, Tan S, Duang K. Early versus delayed administration of norepinephrine in patients with septic shock. *Crit Care.* 2014;18:532.
- 71 Glickman SW, Cairns CB, Otero RM, Woods CW, Tsalik EL, Langley RJ, et al. Disease progression in hemodynamically stable patients presenting to the emergency department with sepsis. *Acad Emerg Med.* 2010;17:383-90.
- 72 Kiekkas P, Tzenalis A, Gklava V, Stefanopoulos N, Voyagis G, Aretha D. Delayed admission to the intensive care unit and mortality of critically ill adults: systematic review and meta-analysis. *Biomed Res Int.* 2022;4083494.
- 73 Cardoso LT, Grion CM, Matsuo T, Anami EH, Kauss IA, Seko L, et al. Impact of delayed admission to intensive care units on mortality of critically ill patients: a cohort study. *Crit Care.* 2011;15:R28.
- 74 Singer AJ, Thode HJC, Viccellio P, Pines JM. The association between length of emergency department boarding and mortality. *Acad Emerg Med.* 2011;18:1324-9.
- 75 Colmenero M. El ritual de la falta de camas. *Med Intensiva.* 2011;35:139-42.
- 76 Tudela P, Mòdol JM. La saturación en los servicios de urgencias hospitalarios. *Emergencias.* 2015;27:113-20.