

Avance online de artículo en prensa

ORIGINAL

Cumplimiento del paquete de medidas en las primeras tres horas en urgencias y su relación con el pronóstico de los pacientes mayores de 65 años con sepsis

Míriam Carbó Díez, Gina Osorio Quispe, Leticia Fresco Quindós, Natalia Miota Hernández, Milagrosa Perea Gainza, María del Mar Ortega Romero

Objetivos. Analizar el cumplimiento del paquete de medidas de tratamiento de la sepsis en las primeras 3 horas de asistencia en urgencias y su relación con la mortalidad en una cohorte de pacientes ≥ 65 años.

Métodos. Estudio observacional retrospectivo. Se seleccionaron los pacientes con una edad ≥ 65 años visitados en urgencias del 1 de enero de 2020 al 31 de diciembre de 2022 diagnosticados de sepsis o *shock* séptico. Se determinaron los factores asociados a mortalidad al final del episodio.

Resultados. Se incluyeron 190 pacientes, 98 (51%) varones y 85 (45%) tenían una edad 65–79 años (añosos) y 105 (55%) ≥ 80 años (muy añosos). La mortalidad al final del episodio fue mayor en el grupo de pacientes muy añosos (62% vs 33%, $p = 0,001$). La media de supervivencia fue de 38 días (IC 95%: 28-48). Mediante regresión de Cox se determinó que el cumplimiento del paquete de medidas en las primeras tres horas se asoció a mayor supervivencia (HR: 0,56, IC 95%: 0,34-0,95 $p = 0,03$). En el grupo de pacientes muy añosos, la media de supervivencia fue de 21 días (IC 95%: 1-30); el cumplimiento de las medidas dentro de las primeras 3 horas se asoció a mayor supervivencia (HR: 0,51, IC 95%: 0,3-0,9 $p = 0,02$).

Conclusiones. El cumplimiento del paquete de medidas en las primeras 3 horas se asoció con una mayor supervivencia en los pacientes mayores de 65 años con sepsis en urgencias.

Palabras clave: Sepsis. Paquete de medidas. Paciente añooso. Paciente muy añooso. Mortalidad, Urgencias.

Sepsis 3-hour bundle compliance and prognosis in emergency department patients aged 65 years or older

Objectives. To analyze 3-hour bundle compliance in for patients aged 65 years or older with sepsis treated in our emergency department (ED) and to explore the association between compliance and mortality.

Methods. Retrospective observational study in patients aged 65 years or older treated in our ED between January 1, 2020 and December 31, 2022. Factors associated with mortality at the end of the episode were also analyzed.

Results. Data for 190 patients were analyzed; 98 (51%) were men. Eighty-five (45%) were aged between 65 and 79 years, and 105 (55%) were aged 80 years or older. Mortality was higher in the patients over 80 years of age (62%) vs 33% of the patients under 80 years of age ($P = .001$). Overall mean survival time was 38 days (95% CI, 28-48 days). Cox regression analysis showed that 3-hour bundle compliance was associated with longer survival (HR, 0.56; 95% CI, 0.34-0.95; $P = .03$). Mean survival in patients older than 80 years was 21 days (95% CI, 13-30 days), and 3-hour bundle compliance was associated with longer survival (hazard ratio, 0.51; 95% CI, 0.3-0.9; $P = .02$).

Conclusions. Three-hour sepsis bundle compliance in the ED was associated with longer survival in patients aged 65 years or older.

Keywords: Sepsis. Bundle protocol. Aged. Very advanced age. Mortality, emergency department.

Introducción

La sepsis se define como la disfunción orgánica originada por una respuesta anómala a una infección que conlleva una elevada mortalidad¹. La incidencia de la sepsis es mayor en los pacientes de mayor edad: se ha descrito que en los mayores de 65 años es casi 13 veces superior a la incidencia en pacientes más jóvenes². Esta diferencia aumenta principalmente a partir de los 75 años^{2,3}. Además, es conocido que la edad es un factor de mal pronóstico en la sepsis, tanto en mortalidad precoz como tardía y un factor predictivo de declive funcional⁴.

La sepsis es una entidad clínica tiempo-dependiente, que debe tratarse como una emergencia. Por este motivo, es necesaria una asistencia sistemática de los pacientes con sepsis, por lo que se han propuesto diversas guías clínicas para su manejo^{5,6}. En ellas se establece una serie de medidas que se tienen que cumplir entre la primera y la tercera hora de asistencia; el cumplimiento de estas medidas ha demostrado disminuir la mortalidad de la sepsis y el *shock* séptico de manera significativa⁵.

En los pacientes añosos mayores de 65 años la sepsis es difícil de reconocer, las medidas terapéuticas se

Filiación de los autores:
Área de Urgencias, Hospital
Clínic, Barcelona, España.

Contribución de los autores:
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:
María del Mar Ortega Romero
Área de Urgencias
Hospital Clínic
C/ Villarroel, 170
08036 Barcelona, España

Correo electrónico:
mortege@clinic.cat

Información del artículo:
Recibido: 2-10-2023
Aceptado: 7-11-2023
Online: 6-2-2024

Editor responsable:
Juan González del Castillo

Avance online de artículo en prensa

aplican más tarde y las complicaciones derivadas del episodio de sepsis son mayores. Así mismo, la utilización de recursos también aumenta con la edad: se ha calculado que más de la mitad de todos los días de ingreso en unidad de cuidados intensivos (UCI) corresponden a pacientes mayores de 65 años⁷. En concreto, el paciente añoso presenta una serie de modificaciones fisiológicas relacionadas con el envejecimiento que hacen difícil el reconocimiento de la sepsis y, por tanto, el inicio de las medidas terapéuticas². Por otro lado, los cambios farmacocinéticos y farmacodinámicos asociados a la frecuente polifarmacia en el paciente mayor de 65 años incrementan el riesgo de reacciones adversas o interacciones y conllevan una lenta respuesta al tratamiento²⁻⁷. Además, se ha demostrado que de la precocidad en la detección de la sepsis y en el inicio de las medidas de tratamiento del paciente añoso depende el grado de pérdida funcional al final del episodio^{8,9}.

El objetivo del presente estudio es analizar el cumplimiento del paquete de medidas de tratamiento de la sepsis en las primeras 3 horas de asistencia en urgencias y su relación con la mortalidad en una cohorte de pacientes mayores de 65 años.

Método

Ámbito del estudio

El estudio se realizó en el Servicio de Urgencias del Hospital Clínic de Barcelona, hospital universitario de tercer nivel y centro de referencia para la atención de adultos del Área Integral de Salut Barcelona Esquerra, que da cobertura sanitaria a una población de 524.880 personas (según los datos de 2021) de los que el 22,3% son mayores de 65 años¹⁰. Se realizan un total de 120.347 visitas anuales de las cuales 38.678 son pacientes mayores de 65 años. La asistencia del SUH está organizada por 5 niveles de gravedad. Dispone de 18 camas de críticos o semicríticos y 26 camas de observación.

Tipo de estudio, criterios de inclusión y exclusión

Se trata de un estudio observacional retrospectivo. Se seleccionaron los pacientes con una edad igual o mayor a 65 años evaluados en urgencias del 1 de enero de 2020 al 31 de diciembre de 2022 que fueron diagnosticados de sepsis o *shock* séptico (Clasificación Internacional de Enfermedades, 10ª revisión, modificación clínica, CIE-10-MC códigos: A40-A41.9-R65.2-R65.20-R65.21). Se excluyeron del estudio los pacientes con una PCR para SARS-CoV-2 positiva y los que no cumplieran las nuevas definiciones de sepsis y *shock* séptico¹. Se realizó una revisión sistemática de la historia clínica informatizada desde la visita a urgencias hasta el alta. Se creó una base de datos anónima con las variables que se describen a continuación. Dado que se trata de un estudio retrospectivo, no se solicitó consentimiento informado.

Variables independientes, variable resultado y seguimiento

Las variables independientes epidemiológicas y clínicas fueron: edad y sexo, situación sociofamiliar y funcional según el índice de Barthel; grado de comorbilidad según el índice de Charlson abreviado¹¹; presencia de demencia, neoplasia (sólida o hematológica) o inmunosupresión; nivel de triaje según MAT (Modelo Andorrano de Triage); valor del indicador qSOFA (*quick Sequential Organ Failure Assessment Score*)¹; exploración física en urgencias: presión arterial, frecuencia respiratoria, nivel de consciencia (GCS, *Glasgow Coma Scale* normal o alterado); parámetros de laboratorio: hemograma completo, bioquímica (creatinina y filtrado glomerular, pruebas hepáticas, proteína C reactiva, procalcitonina), determinación de lactato y pruebas de coagulación; valor del indicador SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment Score*)¹²; pruebas microbiológicas solicitadas (hemocultivos y otras) y su resultado; destino desde urgencias (ingreso en UCI u otros dispositivos); estado al final del episodio (vivo o fallecido); estancia total en urgencias en horas; y estancia total hospitalaria en días.

Las variables independientes relacionadas con el manejo de la sepsis en urgencias fueron: tiempo desde la llegada a urgencias a la entrada al box en minutos; hemocultivos antes de la primera dosis de antibiótico; tiempo desde la llegada a urgencias a la primera dosis de antibiótico en minutos; tiempo desde la llegada a urgencias a la primera carga de fluidos en minutos; tiempo desde la llegada a urgencias a la primera determinación de lactato en minutos; cumplimiento del paquete de medidas antes de la primera hora; cumplimiento del paquete de medidas antes de la tres primeras horas; volumen total de fluidos perfundidos en las primeras 3 horas; segunda determinación de lactato y su valor; y necesidad de ventilación mecánica y fármacos vasoactivos.

El cumplimiento de paquete de medidas en las primeras 3 horas consistió en: colocación de vía de inserción periférica, extracción de muestra de sangre para analítica, determinación de lactato y hemocultivos (antes de la administración de la primera dosis de antibiótico), administración de primera dosis de antibiótico de amplio espectro e inicio de la perfusión de fluidoterapia.

La revaloración hemodinámica consistió en: determinación de un segundo valor de lactato e inicio perfusión de fármacos vasoactivos si fuera necesario.

Como variable dependiente se consideró la mortalidad al final del episodio. Se consideró como episodio desde la visita a urgencias hasta el alta del paciente (vivo o muerto).

Para el seguimiento del episodio se revisó la historia clínica del paciente desde la visita a urgencias hasta el alta. En la historia clínica informatizada quedan reflejados tanto las variables epidemiológicas clínicas como el momento de realización de las pruebas y de la administración del tratamiento.

Avance online de artículo en prensa

Análisis estadístico

Se realizó un análisis univariable de comparación entre los grupos "añoso" (65-79 años) y "muy añoso" (edad igual o mayor 80 años), que incluyó las características clínico-epidemiológicas de los dos grupos de pacientes. Las variables continuas se presentaron en forma de media y desviación estándar (DE) o mediana (según su homogeneidad) y las variables categóricas en forma de porcentajes. Para hacer el análisis comparativo entre los grupos de pacientes, se utilizó la prueba de ji cuadrado para comparar variables categóricas y la t de Student para las variables continuas. Para las variables que no cumplieron los criterios de normalidad, se aplicaron test no paramétricos.

Se realizaron análisis univariable y multivariable de mortalidad al final del episodio. Se estudiaron los factores asociados a mortalidad al final del episodio de la visita índice en urgencias (variable dependiente). Para identificar las variables independientes relacionadas con mortalidad se aplicó regresión logística condicional por pasos hacia atrás incluyendo las variables que habían resultado significativas con un valor de p menor de 0,1 en el análisis univariable.

Se analizó la supervivencia de la serie mediante la prueba de Kaplan-Meier. Se estudiaron si las variables independientes relacionadas con mortalidad mediante regresión logística también resultaban significativas con la prueba de *log-rank*. Finalmente, para completar el estudio de supervivencia, se determinaron los factores independientes asociados con la variable mortalidad al final del episodio mediante la prueba de regresión de Cox (*hazard ratio* -HR-).

El análisis de resultados se realizó con el programa estadístico SPSS (versión 21.0; SPSS, Inc., Chicago, EE. UU.). Un valor p menor de 0,05 se consideró estadísticamente significativo.

Consideraciones éticas

El estudio fue aceptado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Clínic de Barcelona (código número HCB/2022/1076) y cumple con la Declaración de Helsinki de investigación biomédica.

Resultados

Se incluyeron en el estudio 190 pacientes, de los cuales 98 (51%) eran varones y 105 tenían una edad igual o superior a 80 años (55%). En la Tabla 1 se muestra la descripción general de la serie. El 84% de los pacientes tenía un índice de Charlson abreviado igual o superior a 3 puntos y un 82% presentaba algún tipo de dependencia (media del índice de Barthel al ingreso de 78 puntos). Un 89% de los pacientes mostraban un qSOFA de 2-3 puntos a su llegada a urgencias y todos un SOFA diferencial respecto al basal como mínimo de dos puntos. La media de tiempo desde la llegada hasta la entrada en box fue de 54 minutos (DE: 64).

El paquete de medidas de tratamiento se completó en la primera hora en el 50% de los casos y en 3 horas en el 77%. La media del índice de Barthel de los pacientes que sobrevivieron fue de 53 puntos. La mortalidad total de la serie al final del episodio fue de 92 pacientes (48%).

En la Tabla 2 se muestran los resultados del análisis descriptivo de las características clínicas del grupo de paciente añoso frente al muy añoso. Con respecto al grupo de 65 a 79 años, el grupo de pacientes de edad igual o mayor de 80 años presentaba con mayor frecuencia demencia y mayor dependencia funcional. A su llegada a urgencias el valor de los indicadores qSOFA y SOFA fue superior en el grupo de pacientes muy añosos. El cumplimiento del paquete de medidas en las 3 primeras horas fue mayor en el grupo de 65-79 años (91%) respecto al de 80 años o más (70%, $p = 0,001$). La administración de fármacos vasoactivos, el aislamiento microbiológico y el ingreso en UCI fue mayor en el grupo de pacientes de 65 a 79 años de forma significativa. La mortalidad al final del episodio fue mayor en el grupo de pacientes con edad igual o superior a 80 años (62% vs 33%).

El análisis univariable y multivariable de mortalidad al final del episodio se muestra en las Tablas 3 y 4. En el estudio univariable, la edad, un índice de Charlson abreviado igual o mayor a 3 puntos, la presencia de demencia, dependencia moderada, grave o total, el ingreso en los 3 meses anteriores, un qSOFA de 2-3 puntos, un mayor valor del indicador SOFA y un mayor valor de lactato se asociaron de forma significativa con mortalidad. Por el contrario, el cumplimiento del paquete de medidas en las primeras 3 horas, el realizar una segunda determinación de lactato y la perfusión de fármacos vasoactivos se asoció a una menor mortalidad. En el análisis multivariable las variables asociadas de forma independiente con mayor mortalidad fueron: edad igual o mayor de 80 años (OR: 3,3, IC 95%: 1,4-7,7, $p = 0,005$); índice de Barthel igual o menor a 55 puntos (OR: 6,2, IC 95%: 2,4-15,6, $p = 0,001$); ingreso en los 3 meses anteriores (OR: 3,1, IC 95%: 1,4-7,0, $p = 0,005$); valor del índice de SOFA (OR: 1,3, IC 95%: 1,1-1,5, $p = 0,005$) y valor de la primera determinación de lactato (OR: 1,04, IC 95%: 1,02-1,06, $p = 0,001$). Por el contrario, el cumplimiento del paquete de medidas en las 3 primeras horas se asoció a una menor mortalidad (OR: 0,3, IC 95%: 0,1-0,8, $p = 0,02$).

En la Figura 1 se muestran las gráficas de supervivencia de la serie calculada mediante Kaplan-Meier. La media de supervivencia fue de 38 días (IC 95%: 28-48) y la mediana de supervivencia fue de 22 días (IC 95%: 10-34). Mediante regresión de Cox se determinó que el cumplimiento del paquete de medidas en las primeras 3 horas se asoció a mayor supervivencia HR: 0,56, IC 95%: 0,34-0,95, $p = 0,03$ (Tabla 5). La supervivencia del grupo de pacientes muy añoso se muestra en la Figura 2. La media de supervivencia en este grupo fue de 21 días (IC 95%: 13-30). El grado de dependencia se asoció a mayor mortalidad (HR: 2,9, IC 95%: 1,6-5,3, $p = 0,001$), mientras que el cumplimiento de las medidas dentro de

Avance online de artículo en prensa

Tabla 1. Descripción de la serie de pacientes incluidos en el estudio

| | N = 190 n (%) | | N = 190 n (%) |
|--|---------------------|--|-------------------------|
| Edad media en años (DE) | 81 (8) | | |
| | Mediana: 81 RIC: 13 | | |
| Edad categorizada | | | |
| Añoso (65-79 años) | 85 (45) | | |
| Muy añoso (igual o mayor 80 años) | 105 (55) | | |
| Sexo | | | |
| Hombre | 98 (51) | | |
| Mujer | 92 (48) | | |
| Nivel de triaje | | | |
| Nivel I | 8 (4) | | |
| Nivel II | 114 (60) | | |
| Nivel III | 68 (36) | | |
| Situación socio familiar | | | |
| Domicilio | 88 (46) | | |
| Domicilio con cuidador | 50 (26) | | |
| CSS/residencia | 52 (27) | | |
| Índice de Charlson abreviado (puntos) | | | |
| 0-2 puntos | 30 (16) | | |
| 3-5 puntos | 135 (71) | | |
| 6-8 puntos | 25 (13) | | |
| Demencia | 76 (40) | | |
| Enfermedad hematológica actual | 67 (35) | | |
| Tratamiento inmunosupresor | 56 (29) | | |
| Índice de Barthel (puntos) | | | |
| Independiente (100 puntos) | 35 (18) | | |
| Dependencia leve (igual o mayor 60 puntos) | 87 (46) | | |
| Dependencia moderada (40-55 puntos) | 14 (7) | | |
| Dependencia grave (20-35 puntos) | 27 (14) | | |
| Dependencia total (menor de 20 puntos) | 27 (14) | | |
| Ingreso en los 3 meses anteriores | 82 (43) | | |
| Quick SOFA (puntos) | | | |
| 1 punto | 19 (10) | | |
| 2 puntos | 112 (59) | | |
| 3 puntos | 58 (30) | | |
| Índice de SOFA | | | |
| Igual o mayor 2 puntos | 190 (100) | | |
| SOFA (puntos) [media (DE)] | 7 (2) | | |
| Presión arterial (mmHg) [media (DE)] | 75 (15) | | |
| Frecuencia respiratoria (respiraciones por minuto) [media (DE)] | 25 (7) | | |
| Nivel de consciente (GCS, puntos) [media (DE)] | 12 (3) | | |
| Tiempo desde la llegada a urgencias a la entrada al box en minutos [media (DE)] | 54 (64) | | |
| | Mediana: 33 RIC: 47 | | |
| Hemocultivos antes de la primera dosis de antibiótico | 166 (87) | | |
| Tiempo desde la llegada a urgencias a la primera dosis de antibiótico en minutos [media (DE)] | 72 (75) | | |
| | Mediana: 43 RIC: 60 | | |
| Tiempo desde la llegada a urgencias a la primera carga de fluidos en minutos [media (DE)] | 72 (75) | | |
| | Mediana: 46 RIC: 64 | | |
| | (Continúa) | | |
| | | Tiempo desde la llegada a urgencias a la primera determinación de lactato en minutos [media (DE)] | 61 (70) |
| | | | Mediana: 36 RIC: 54 |
| | | Cumplimiento del paquete de medidas antes de la primera hora | 94 (50) |
| | | Cumplimiento del paquete de medidas antes de las tres primeras hora | 147 (77) |
| | | Volumen total de fluidos perfundidos en mL [media (DE)] | 1.786 (523) |
| | | | Mediana: 2.000 RIC: 500 |
| | | Valor de la primera determinación de lactato (mg/dL) [media (DE)] | 42 (27) |
| | | Perfusión de fármacos vasoactivos (noradrenalina) | 84 (44) |
| | | Pacientes con segunda determinación de lactato | 117 (62) |
| | | Valor de la segunda determinación de lactato (mg/dL) [media (DE)] | 26 (20) |
| | | Ventilación mecánica (VMNI, IOT) | 22 (12) |
| | | Parámetros analíticos [media (DE)] | |
| | | Leucocitos ($\times 10^9/L$) | 15,5 (9,9) |
| | | Hemoglobina (g/L) | 15,4 (17) |
| | | Plaquetas ($\times 10^9/L$) | 197 (116) |
| | | Creatinina (mg/dL) | 2,3 (1,5) |
| | | Bilirrubina (mg/dL) | 1,4 (1,8) |
| | | Proteína C Reactiva (mg/dL) | 18,25 (11) |
| | | Procalcitonina (ng/mL) | 44 (94) |
| | | Destino desde urgencias | |
| | | Ingreso en UCI | 81 (43) |
| | | Ingreso en sala convencional | 59 (31) |
| | | Fallecimiento | 44 (23) |
| | | Otros | 4 (2) |
| | | Estancia total en urgencias (horas) [media (DE)] | 14 (9) |
| | | Diagnóstico del episodio, foco de la sepsis | |
| | | Urinario | 68 (36) |
| | | Respiratorio | 50 (26) |
| | | Abdominal | 51 (27) |
| | | Piel y partes blandas | 9 (5) |
| | | Indeterminado con aislamiento microbiológico | 12 (6) |
| | | Estancia total hospitalaria (días) [media (DE)] | 11 (15) |
| | | Estado funcional al alta (Índice Barthel en puntos) [media (DE)] | 53 (27) |
| | | Estatus al final del episodio* | |
| | | Vivo | 96 (52) |
| | | Muerto | 92 (48) |

*Valores perdidos n = 2.

CSS: centro socio sanitario; DE: desviación estándar; GCS: Glasgow Coma Scale; RIC: rango intercuartil; qSOFA: quick Sequential Organ Failure Assessment Score; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment Score; UCI: unidad de cuidados intensivos; VMNI: ventilación mecánica no invasiva.

las primeras tres horas se asoció a mayor supervivencia (HR: 0,51, IC 95%: 0,3-0,9, p = 0,02).

Discusión

De acuerdo con los resultados de nuestro estudio, los pacientes con sepsis o shock séptico mayores de 65

años presentan una elevada mortalidad, y esta es superior en los de edad igual o mayor a 80 años (33% vs 62%). El grupo de pacientes de 80 años o superior presentó con mayor frecuencia signos predictivos de peor pronóstico, entre ellos, un valor de los indicadores qSOFA y SOFA más elevados en el momento de su llegada a urgencias. En ambos grupos el cumplimiento del paquete de medidas en las primeras 3 horas se asoció a una menor mortalidad. Sin embargo, este cumplimen-

Avance online de artículo en prensa

Tabla 2. Análisis comparativo de los grupos de pacientes añoso y muy añoso incluidos en el estudio

| | Añoso (65-79 años) N = 85 n (%) | Muy añoso (igual o mayor 80 años) N = 105 n (%) | p | | Añoso (65-79 años) N = 85 n (%) | Muy añoso (igual o mayor 80 años) N = 105 n (%) | p |
|--|---------------------------------------|---|-------|--|---------------------------------------|---|-------|
| Sexo | | | 0,09 | | | | |
| Hombre | 49 (58) | 49 (50) | | Tiempo desde la llegada a urgencias a la primera carga de fluidos en minutos [media (DE)] | 70 (79) | 74 (71) | 0,7 |
| Mujer | 36 (42) | 56 (53) | | Tiempo desde la llegada a urgencias a la primera determinación de lactato en minutos [media (DE)] | 63 (75) | 59 (66) | 0,7 |
| Nivel de triaje | | | 0,8 | Cumplimiento del paquete de medidas antes de la primera hora | 48 (57) | 46 (45) | 0,07 |
| Nivel I | 3 (4) | 5 (5) | | Cumplimiento del paquete de medidas antes de la tres primeras horas | 76 (91) | 71 (70) | 0,001 |
| Nivel II | 53 (62) | 61 (58) | | Volumen total de fluidos perfundidos en mL [media (DE)] | 1.898 (467) | 1.691 (551) | 0,01 |
| Nivel III | 29 (34) | 39 (37) | | Valor de la primera determinación de lactato mg/dL [media (DE)] | 40 (25) | 44 (28) | 0,3 |
| Situación socio familiar | | | 0,001 | Perfusión de fármacos vasoactivos (noradrenalina) | 53 (64) | 31 (31) | 0,001 |
| Domicilio | 58 (68) | 30 (29) | | Pacientes con segunda determinación de lactato | 66 (78) | 52 (49) | 0,001 |
| Domicilio con cuidador | 10 (12) | 40 (38) | | Valor de la segunda determinación de lactato (mg/dL) [media (DE)] | 27 (21) | 26 (18) | 0,7 |
| CSS/residencia | 17 (20) | 35 (33) | | Ventilación mecánica | 15 (19) | 7 (7) | 0,02 |
| Índice de Charlson abreviado (puntos) | | | 0,3 | Parámetros analíticos [media (DE)]: | | | |
| 0-2 puntos | 15 (18) | 15 (14) | | Leucocitos (x 10 ⁹ /L) | 16 (11) | 15 (10) | 0,6 |
| Igual o mayor 3 puntos | 70 (82) | 90 (86) | | Hemoglobina (g/L) | 13 (11) | 16 (18) | 0,2 |
| Demencia | 17 (20) | 59 (56) | 0,001 | Plaquetas (x 10 ⁹ /L) | 189 (122) | 204 (111) | 0,4 |
| Enfermedad hematológica actual | 43 (51) | 24 (23) | 0,001 | Creatinina (mg/dL) | 2,4 (1,4) | 2,3 (1,7) | 0,8 |
| Tratamiento inmunosupresor | 41 (49) | 15 (14) | 0,001 | Bilirrubina (mg/dL) | 1,7 (2,3) | 1,1 (1,1) | 0,04 |
| Índice de Barthel (puntos) | | | 0,001 | Proteína C reactiva (mg/dL) | 20 (12) | 17 (10) | 0,06 |
| Independiente o dependencia leve (100-60 puntos) | 71 (84) | 51 (49) | | Procalcitonina (ng/mL) | 46 (97) | 43 (91) | 0,8 |
| Dependencia moderada, grave o total (55 puntos o menor) | 14 (17) | 54 (51) | | Aislamiento microbiológico | 69 (83) | 64 (63) | 0,01 |
| Ingreso en los 3 meses anteriores | 38 (45) | 44 (42) | 0,4 | Destino desde urgencias | | | |
| Quick SOFA (puntos): | | | 0,02 | Ingreso en UCI | 56 (67) | 25 (24) | 0,001 |
| 1 punto | 12 (14) | 7 (7) | | Estancia total en urgencias (horas) [media (DE)] | 12 (6) | 15 (10) | 0,001 |
| 2-3 puntos | 72 (85) | 98 (93) | | Estancia total hospitalaria (días) [media (DE)] | 14 (18) | 8 (12) | 0,01 |
| Índice de SOFA (puntos) [media (DE)] | 8 (3) | 7 (2) | 0,03 | Mortalidad al final del episodio | 28 (33) | 64 (62) | 0,001 |
| Presión arterial (mmHg) [media (DE)] | 80 (14) | 78 (15) | 0,4 | | | | |
| Frecuencia respiratoria (respiraciones por minuto) [media (DE)] | 25 (6) | 25 (7) | 0,5 | | | | |
| Nivel de consciente (GCS, puntos); [media (DE)] | 13 (2) | 11 (4) | 0,001 | | | | |
| Tiempo desde la llegada a urgencias a la entrada al box en minutos [media (DE)] | 56 (69) | 53 (59) | 0,7 | | | | |
| Hemocultivos antes de la primera dosis de antibiótico | 82 (98) | 84 (80) | 0,001 | | | | |
| Tiempo desde la llegada a urgencias a la primera dosis de antibiótico en minutos [media (DE)] | 66 (76) | 76 (74) | 0,4 | | | | |

(Continúa)

to fue significativamente superior en el grupo de pacientes 65-79 años con respecto al grupo de edad igual o superior a 80 años (91% vs 70%).

A partir de las nuevas definiciones de sepsis¹ y la revisión de las guías que se publicaron poco después, nuestro SUH adoptó el algoritmo de actuación conocido como paquete de medidas en las primeras 3 horas⁴. Aunque se ha discutido sobre el beneficio de aplicar estas medidas en la primera hora, su aplicación en los pacientes mayores de 65 años es controvertida^{13,14}. A pesar de que el manejo actual supone una mejoría con respecto a estudios previos realizados en este mismo centro¹⁵, se observa que no se cumple en todos los casos, especialmente en los pacientes muy añosos, lo cual se discute a continuación.

En primer lugar, la identificación de la sepsis en el paciente mayor de 65 años, y especialmente en el paciente muy añoso, es difícil y con frecuencia tardía. Estos pacientes pueden manifestarse con síntomas atípicos como somnolencia, anorexia, delirium o incontinencia^{16,17}. Por otro lado, las comorbilidades de los pacientes de edad avanzada pueden condicionar el diagnóstico, ya que añade incertidumbre a la hora de orientar el cuadro clínico como una posible sepsis². Los indicadores qSOFA y SOFA fueron validados por su capacidad discriminativa en cuanto a pronóstico, con resultados contradictorios en pacientes ancianos con sepsis^{18,19}. Aunque pueden ser útiles en el momento de un cribaje inicial, es posible que en el paciente anciano

Avance online de artículo en prensa

Tabla 3. Análisis univariado de la mortalidad al final del episodio (desde la visita a urgencias hasta el alta vivo o por fallecimiento)

| | Vivo N = 96 n (%) | Muerto N = 92 n (%) | P | OR (IC 95%) | P |
|--|-------------------------|---------------------------|-------|---------------------|--------------|
| Edad | | | 0,001 | | 0,001 |
| Añoso (65-79 años) | 56 (58) | 28 (30) | | 1 | |
| Muy añoso (igual o mayor 80 años) | 40 (42) | 64 (70) | | 3,3 (1,8-5,9) | |
| Sexo | | | 0,04 | | 0,05 |
| Hombre | 56 (58) | 41 (45) | | 1 | |
| Mujer | 40 (42) | 51 (55) | | 1,8 (1,01-3,1) | |
| Índice de Charlson abreviado (puntos) | | | 0,05 | | 0,06 |
| 0-2 puntos | 20 (21) | 10 (11) | | | |
| Igual o mayor 3 puntos | 76 (79) | 82 (89) | | 2,2 (0,9-4,9) | |
| Demencia | 23 (24) | 52 (56) | 0,001 | 4,2 (2,3-7,8) | 0,001 |
| Enfermedad hematológica actual | 34 (35) | 33 (36) | 0,5 | 1,02 (0,6-1,9) | 0,9 |
| Tratamiento inmunosupresor | 33 (34) | 23 (25) | 0,1 | 0,6 (0,3-1,2) | 0,2 |
| Índice de Barthel (puntos) | | | 0,001 | | 0,001 |
| Independiente o dependencia leve (100-60 puntos) | 81 (84) | 40 (43) | | 1 | |
| Dependencia moderada, grave o total (55 puntos o menor) | 15 (16) | 53 (57) | | 7,1 (3,6-14,2) | |
| Ingreso en los 3 meses anteriores | 33 (34) | 49 (53) | 0,007 | 2,2 (1,2-3,9) | 0,01 |
| QuickSOFA (puntos) | | | 0,001 | | 0,001 |
| 1 punto | 14 (15) | 5 (5) | | 1 | |
| 2-3 puntos | 82 (85) | 87 (95) | | 2,9 (1,6-4,9) | |
| Índice de SOFA (puntos) [media (DE)] | 7 (2) | 8 (2) | 0,001 | 1,2 (1,1-1,4) | 0,006 |
| Presión arterial (mmHg) [media (DE)] | 82 (13) | 76 (16) | 0,02 | 0,9 (0,9-1,0) | 0,3 |
| Frecuencia respiratoria (respiraciones por minuto) [media (DE)] | 25 (5) | 25 (8) | 0,001 | 1,0 (0,9-1,1) | 0,7 |
| Nivel de consciente (GCS, puntos) [media (DE)] | 13 (2) | 10 (4) | 0,001 | 0,7 (0,6-0,8) | 0,001 |
| Tiempo desde la llegada a urgencias a la entrada al box en minutos [media (DE)] | 56 (66) | 54 (62) | 0,8 | 0,99 (0,995-1,004) | 0,8 |
| Hemocultivos antes de la primera dosis de antibiótico | 94 (98) | 72 (78) | 0,001 | 0,1 (0,03-0,6) | 0,008 |
| Tiempo desde la llegada a urgencias a la primera dosis de antibiótico en minutos [media (DE)] | 71 (76) | 72 (74) | 0,9 | 1,0 (0,99-1,004) | 0,9 |
| Tiempo desde la llegada a urgencias a la primera carga de fluidos en minutos [media (DE)] | 75 (77) | 69 (72) | 0,6 | 0,99 (0,99-1,00) | 0,6 |
| Tiempo desde la llegada a urgencias a la primera determinación de lactato en minutos [media (DE)] | 61 (71) | 61 (70) | 0,9 | 1,0 (0,996-1,004) | 0,9 |
| Cumplimiento del paquete de medidas antes de la primera hora | 49 (52) | 45 (50) | 0,4 | 0,88 (0,50-1,56) | 0,6 |
| Cumplimiento del paquete de medidas antes de las tres primeras horas | 85 (91) | 62 (68) | 0,001 | 0,1 (0,05-0,3) | 0,001 |
| Volumen total de fluidos perfundidos en mL [media (DE)] | 1.854 (528) | 1.708 (510) | 0,06 | 0,99 (0,99-1,00) | 0,06 |
| Valor de la primera determinación de lactato mg/dL [media (DE)] | 32 (17) | 53 (30) | 0,001 | 1,04 (1,02-1,06) | 0,001 |
| Perfusión de fármacos vasoactivos (noradrenalina) | 53 (55) | 31 (36) | 0,006 | 0,4 (0,2-0,7) | 0,005 |
| Pacientes con segunda determinación de lactato | 73 (76) | 45 (48) | 0,001 | 0,3 (0,2-0,5) | 0,001 |
| Valor de la segunda determinación de lactato (mg/dL) [media (DE)] | 20 (13) | 37 (24) | 0,001 | 1,05 (1,02-1,08) | 0,001 |
| Ventilación mecánica | 11 (12) | 11 (12) | 0,5 | 0,94 (0,4-2,3) | 0,9 |
| Parámetros analíticos | | | | | |
| Leucocitos (x 10 ⁹ /L) [media (DE)] | 14 (8) | 17 (12) | 0,2 | 1,02 (0,98-1,06) | 0,2 |
| Hemoglobina (g/L) [media (DE)] | 14 (14) | 15 (17) | 0,5 | 1,01 (0,98-1,03) | 0,4 |
| Plaquetas (x 10 ⁹ /L) [media (DE)] | 193 (110) | 202 (122) | 0,5 | 1,001 (0,99-1,004) | 0,7 |
| Creatinina (mg/dL) [media (DE)] | 2,2 (1,4) | 2,5 (1,7) | 0,1 | 1,2 (0,9-1,5) | 0,2 |
| Bilirrubina (mg/dL) [media (DE)] | 1,6 (1,8) | 1,2 (1,6) | 0,2 | 0,9 (0,8-1,1) | 0,5 |
| Proteína C Reactiva (mg/dL) [media (DE)] | 18 (11) | 19 (11) | 0,4 | 1,02 (0,99-1,05) | 0,2 |
| Procalcitonina (ng/mL) [media (DE)] | 46 (48) | 41 (89) | 0,7 | 0,998 (0,994-1,002) | 0,2 |
| Aislamiento microbiológico | 79 (82) | 54 (61) | 0,004 | 1,0 (0,9-1,1) | 0,6 |
| Destino del episodio de urgencias | | | | | |
| Ingreso en UCI | 58 (60) | 23 (25) | 0,001 | 0,2 (0,1-0,4) | 0,001 |

CS: centro socio sanitario; DE: desviación estándar; GCS: Glasgow Coma Scale; IC 95%: intervalo de confianza 95%; OR: Odds Ratio; qSOFA: quick Sequential Organ Failure Assessment Score; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment Score; UCI: unidad de cuidados intensivos.

Los valores de p en negrita denotan significación estadística (p < 0,05).

con sepsis no sean los parámetros más adecuados para su identificación, por la compleja cascada fisiopatológica que sufren y que conlleva una desregulación de múltiples parámetros.

De acuerdo con nuestros resultados, el cumplimiento de las medidas en las primeras 3 horas se asoció a un mejor pronóstico. Una vez identificado el paciente, la co-

locación de la vía, la extracción de la sangre para las analíticas y los hemocultivos es prácticamente inmediato. Sin embargo, la decisión de administrar el antibiótico y de iniciar la carga de fluidos puede verse influida por diferentes factores. En este estudio, la media de tiempo desde la llegada a urgencias hasta la primera dosis de antibiótico fue de 72 minutos. Hasta la fecha, sólo dos

Avance online de artículo en prensa

Tabla 4. Análisis multivariado de la mortalidad al final del episodio

| | Vivo N = 96 n (%) | Muerto N = 92 n (%) | P |
|---|-------------------------|---------------------------|--------------|
| Edad | | | |
| Añoso (65-79 años) | 1 | | |
| Muy añoso (igual o mayor 80 años) | 3,3 | 1,4-7,7 | 0,005 |
| Índice de Barthel (puntos) | | | |
| Independiente o dependencia leve (100-60 puntos) | 1 | | |
| Dependencia moderada, grave o total (55 puntos o menor) | 6,2 | 2,4-15,6 | 0,001 |
| Ingreso en los tres meses anteriores | | | |
| No | 1 | | |
| Sí | 3,1 | 1,4-7,0 | 0,005 |
| Índice de SOFA (puntos) [media (DE)] | 1,3 | 1,1-1,5 | 0,005 |
| Valor de la primera determinación de lactato (mg/dL) [media (DE)] | 1,04 | 1,02-1,06 | 0,001 |
| Cumplimiento del paquete de medidas antes de las tres primeras horas | | | |
| No | 1 | | |
| Sí | 0,3 | 0,1-0,8 | 0,02 |

DE: desviación estándar; IC 95%; intervalo de confianza 95%; OR: Odds Ratio; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment Score. Los valores de p en negrita denotan significación estadística (p < 0,05).

estudios se han centrado en la importancia pronóstica del momento de administración de antibióticos en pacientes ancianos con infección, con resultados contradictorios^{20,21}. La administración temprana de antibióticos de amplio espectro en la población general se propuso como un elemento clave del paquete de tratamiento de la sepsis²², aunque estudios y metanálisis recientes hayan cuestionado su beneficio^{23,24}. Estas consideraciones pueden influir a la hora de tomar la decisión del momento de administración del antibiótico en pacientes de edad avanzada con sospecha de sepsis, ya que, por un lado, el diagnóstico puede ser dudoso y, por otro, puede pesar la preocupación sobre la generación de resistencia a los antimicrobianos, el riesgo de interacciones medicamentosas y la posibilidad diagnósticos erróneos^{25,26}.

Otro elemento del paquete de medidas es la perfusión de fluidos. En nuestro estudio, la media de volumen perfundido fue de 1.781 mL (principalmente de cristaloides). En prácticamente todos los pacientes del estudio los fluidos se perfundieron dentro de las primeras 3 horas. La cantidad de fluidos infundidos en estos pacientes es menor que la sugerida en las guías, lo que también refleja el debate existente sobre la cantidad ideal para la reanimación con líquidos en pacientes añosos con sepsis. La dosis fija de 30 mL/kg propuesto por el *Surviving Sepsis Campaign* (SSC) en todos los pacientes sépticos ha sido cuestionada en numerosos estudios, ya que sólo alrededor de la mitad de los pacientes con *shock* séptico responderá a la carga de fluidos^{27,28}. La administración agresiva de líquidos podría empeorar la vasodilatación y condicionar disfunción miocárdica lo que resultaría en empeoramiento del *shock*, especialmente en pacientes de edad avanzada con insuficiencia cardíaca conocida o insuficiencia renal significativa^{29,30}.

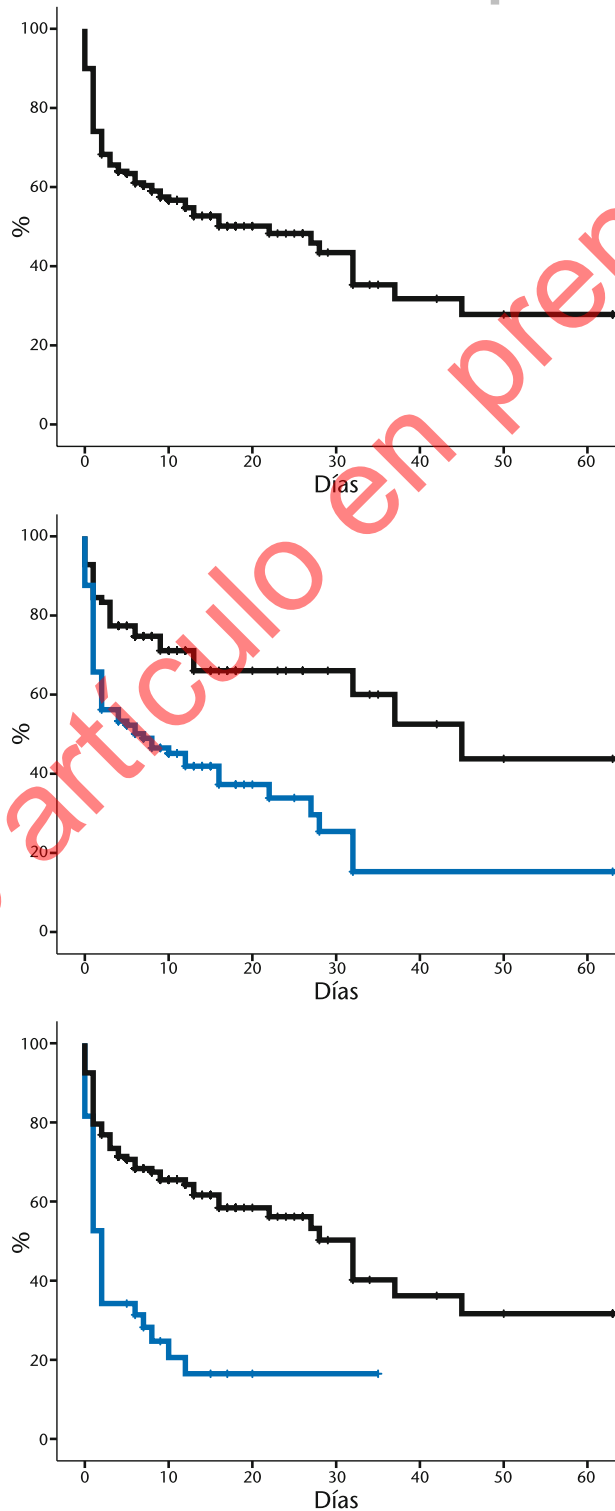


Figura 1. Supervivencia pacientes incluidos en el estudio (gráfica superior), comparación de pacientes añosos (línea negra edad 65-79 años) con respecto a los muy añosos (línea azul edad igual o mayor a los 80 años); *log rank* p < 0,001 (gráfica central) y comparación entre los pacientes en los que se cumplió el paquete de medidas en las 3 primeras horas (línea negra) con respecto al que no se cumplió el paquete de medidas en las 3 primeras horas (línea azul); *log rank* p < 0,001 (gráfica inferior).

Avance online de artículo en prensa

Tabla 5. Análisis de supervivencia mediante Kaplan-Meier y Regresión de Cox de la serie de pacientes del estudio

| | Eventos | N total | Supervivencia estimada en días, media (IC 95%) | Log rank p | HR | IC 95% | p |
|--|---------|---------|--|--------------|------|-----------|--------------|
| Edad | | | | 0,001 | | | 0,009 |
| Añoso (65-79 años) | 28 | 84 | 56 (39-72) | | 1 | | |
| Muy añoso (igual o mayor 80 años) | 64 | 105 | 21 (13-30) | | 1,9 | 1,2-3,2 | |
| Índice de Barthel (puntos) | | | | 0,001 | | | 0,002 |
| Independiente o dependencia leve (100-60 puntos) | 40 | 121 | 52 (38-67) | | 1 | | |
| Dependencia moderada, grave o total (55 puntos o menor) | 52 | 68 | 13 (6-19) | | 2,2 | 1,4-3,7 | |
| Cumplimiento del paquete de medidas antes de la tres primeras horas | | | | 0,001 | | | 0,03 |
| No | 30 | 38 | 8 (4-12) | | 1 | | |
| Sí | 62 | 147 | 44 (32-55) | | 0,56 | 0,34-0,95 | |

HR: hazard ratio; IC 95%: intervalo de confianza 95%.

Los valores de p en negrita denotan significación estadística ($p < 0,05$).

El lactato sérico es un marcador pronóstico ampliamente utilizado en pacientes con sepsis dado que su elevación se asocia a hipoperfusión y disfunción orgánica³⁰. Además, el aclaramiento del lactato es un marcador de la eficacia de las medidas en el manejo de la

sepsis³¹. De acuerdo con los presentes resultados el valor de la primera determinación de lactato tiene significado pronóstico en los pacientes añosos con sepsis en consonancia con estudios previos^{32,33}. Sin embargo, se ha detectado que la segunda determinación de lactato se realiza sólo en el 62% de los pacientes. El valor de la segunda determinación de lactato es útil a la hora de monitorizar la eficacia de las medidas implementadas y puede ayudar en la decisión del inicio de la perfusión de fármacos vasoactivos.

En este estudio se ha observado que tanto el cumplimiento de las medidas en las primeras 3 horas como la monitorización de la eficacia de estas son mejores en los pacientes añosos (65-79 años) frente a los muy añosos (edad igual o superior a 80 años). Desde nuestro punto de vista, la edad cronológica no debería ser un factor que influya en la decisión de aplicar o no el paquete de medidas en los pacientes con sepsis, ya que se ha demostrado que este manejo inicial mejora la supervivencia y probablemente el estado funcional al final del episodio. Sin embargo, es posible que la edad biológica sí que influya a la hora de identificar y aplicar de forma sistemática el paquete de medidas, ya que pueden considerarse en algunos casos como medidas fútiles por el estado basal del paciente³⁴. Aunque hemos recogido el Índice de Barthel como una medida del estado funcional, es el índice de fragilidad el que mejor reflejaría la edad biológica. Desgraciadamente, no disponemos de este dato en nuestra serie.

El estudio que presentamos tiene ciertas limitaciones. La principal es que se trata de una serie retrospectiva de pacientes de un único centro. Es decir, hemos seleccionado los casos en base a la codificación diagnóstica final, lo cual puede suponer un sesgo de selección, ya que los pacientes se presentan en los SUH con una serie de síntomas y signos que pueden ser de etiología diversa, no con un diagnóstico cerrado. Es tarea fundamental del equipo que los atiende la orientación diagnóstica y el inicio del tratamiento. Es muy probable que en condiciones reales el cumplimiento de las medidas terapéuticas sea menor. Además, al tratarse de pacientes de un solo centro hace que las conclusiones no puedan extrapolarse a otros, pero pensamos que pueden ser aplicables a SUH similares. Por otro lado, al no

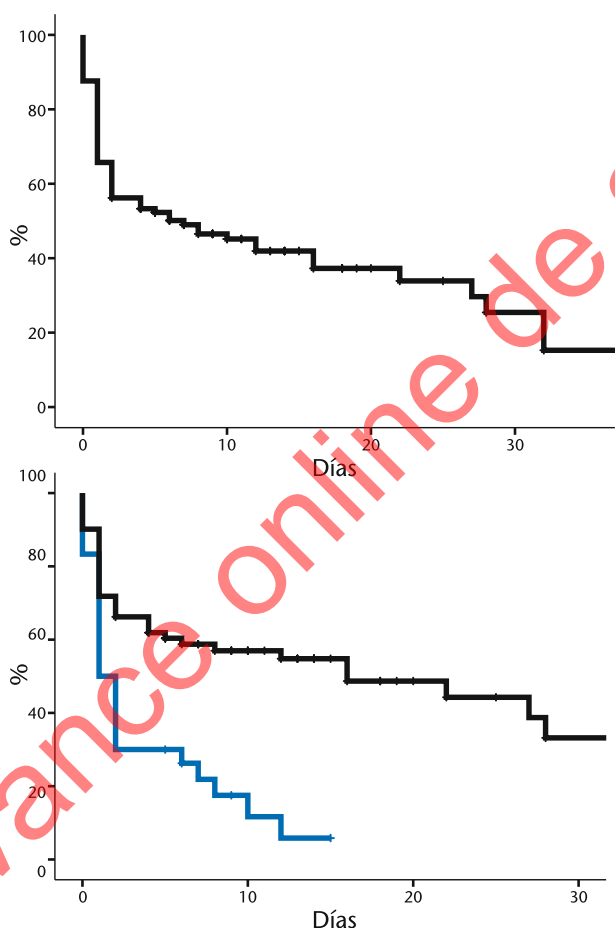


Figura 2. Supervivencia del grupo de pacientes muy añosos (edad igual o mayor 80 años) incluidos en el estudio (gráfico superior) y comparación en este subgrupo de los pacientes en los que se cumplió el paquete de medidas en las 3 primeras horas (línea negra) con respecto al que no se cumplió el paquete de medidas en las 3 primeras horas (línea azul) (\log rank $p < 0,001$) (gráfico inferior).

Avance online de artículo en prensa

disponer de registro de la fragilidad no podemos analizar si esta influye o no en la decisión de aplicar las medidas correctamente. Finalmente, tampoco se analizó el valor pronóstico de otras variables como el tipo de aislamiento microbiológico y el patrón de sensibilidad antibiótica al no haberse registrado.

En conclusión, la edad es un factor de mal pronóstico en la sepsis y el cumplimiento del paquete de medidas en las primeras 3 horas en urgencias mejora de forma independiente la supervivencia. En una sociedad como la actual, con una expectativa de vida cada vez más alta, la edad cronológica no puede ser el único factor que influya en la decisión de aplicar el manejo correcto de la sepsis en los SUH.

Conflicto de intereses: Los autores declaran que no tener conflictos de interés en relación con el presente artículo.

Financiación: Los autores declaran la no existencia de financiación en relación con el presente artículo.

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. El estudio fue aceptado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Clínic de Barcelona (código número HCB/2022/1076) y cumple con la Declaración de Helsinki de Investigación Biomédica.

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

Agradecimientos: Al personal sanitario que trabaja en urgencias por su profesionalidad y dedicación.

Bibliografía

- Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bellomo R, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315:801-10.
- Rowe TA, McKoy JM. Sepsis in Older Adults. *Infect Dis Clin North Am*. 2017;31:731-42.
- Puig-Campmany M, Ris-Romeu J. Frail older patients in the emergency department: main challenges. *Emergencias*. 2022;34:415-7.
- Jawad I, Luksic I, Rafnsson SB. Assessing available information on the burden of sepsis: global estimates of incidence, prevalence and mortality. *J Glob Health*. 2012;2:010404.
- 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, Eduardo García D, González Del Castillo J, López Tapia JD. From the 2021 update of the international guidelines of Surviving Sepsis Campaign to new future guidelines proposed by emergency physicians to detect and treat serious infections and prevent progression to sepsis. *Emergencias*. 2022;34:471-3.
- Carbajal-Guerrero J, Cayuela-Domínguez A, Fernández-García E, Aldabó-Pallás T, Márquez-Vácaro JA, Ortiz-Leyba C, et al. Epidemiología y pronóstico tardío de la sepsis en ancianos. *Med Intensiva*. 2014;38:21-32.
- Boonmee P, Ruangsomboon O, Limsuwat C, Chakorn T. Predictors of Mortality in Elderly and Very Elderly Emergency Patients with Sepsis: A Retrospective Study. *West J Emerg Med*. 2020;21:210-8.
- Cuthbertson BH, Elders A, Hall S, Taylor J, MacLennan G, Mackirdy F, Mackenzie SJ. Mortality and quality of life in the five years after severe sepsis. *Crit Care*. 2013;17:70.
- Salut Integral Barcelona. (Consultado 10 Agosto 2023). Disponible en: <http://salutintegralbcn.gencat.cat/ca/inici>.
- 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.
- Raith EP, Udy AA, Bailey M, McGloughlin S, MacIsaac C, Bellomo R, et al. Prognostic accuracy of the SOFA score, SIRS criteria, and qSOFA score for in-hospital mortality among adults with suspected infection admitted to the intensive care unit. *JAMA*. 2017;317:290-300.
- 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.
- Yang A, Kennedy JN, Reitz KM, Phillips G, Terry KM, Levy MM, et al. Time to treatment and mortality for clinical sepsis subtypes. *Crit Care*. 2023;27:236.
- Carbó M, Fresco L, Osorio G, Monclús E, Ortega M. Predictors of mortality in emergency department patients with sepsis scored 2 or 3 on the Quick Sequential Organ Failure Assessment scale. *Emergencias*. 2020;32:169-76.
- Clifford KM, Dy-Boorman EA, Haase KK, Maxvill K, Pass SE, Alvarez CA. Challenges with Diagnosing and Managing Sepsis in Older Adults. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2016;14:231-41.
- Estella A, Gamazo-Del Rio 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;50:13-5.
- Bastoni D, Ticinesi A, Lauretani F, Calamai S, Catalano ML, Catania P, et al. Application of The Sepsis-3 Consensus Criteria in a Geriatric Acute Care Unit: A Prospective Study. *J Clin Med*. 2019;8:359-78.
- Gharbi M, Drysdale JH, Lishman H, Goudie R, Molokhia M, Johnson AP, et al. Antibiotic management of urinary tract infection in elderly patients in primary care and its association with bloodstream infections and all-cause mortality: population-based cohort study. *BMJ*. 2019;364:525-37.
- Tantarattanapong S, Hemweij T. Door-to-antibiotic Time and In-hospital Mortality of Elder Patients Presenting to Emergency Department with Sepsis; a Cross-Sectional Study. *Arch Acad Emerg Med*. 2021;9:44-56.
- Kumar A, Ellis P, Arabi Y, Roberts D, Light B, Parrillo JE, et al; Cooperative Antimicrobial Therapy of Septic Shock Database Research Group. Initiation of inappropriate antimicrobial therapy results in a fivefold reduction of survival in human septic shock. *Chest*. 2009;136:1237-48.
- Siewers K, Abdullah SMOB, Sørensen RH, Nielsen FE. Time to administration of antibiotics and mortality in sepsis. *J Am Coll Emerg Physicians Open*. 2021;2:1-11.
- Abe T, Kushimoto S, Tokuda Y, Phillips GS, Rhodes A, Sugiyama T, et al. Implementation of earlier antibiotic administration in patients with severe sepsis and septic shock in Japan: a descriptive analysis of a prospective observational study. *Crit Care*. 2019;23:360-80.
- Rothrock SG, Cassidy DD, Barneck M, Schinkel M, Guetschow B, Myburgh C, et al. Outcome of Immediate Versus Early Antibiotics in Severe Sepsis and Septic Shock: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Emerg Med*. 2020;76:427-41.
- Beckett CL, Harbarth S, Huttner B. Special considerations of antibiotic prescription in the geriatric population. *Clin Microbiol Infect*. 2015;21:3-9.
- Soraci L, Cherubini A, Paoletti L, Filippelli G, Luciani F, Laganà P, et al. Safety and Tolerability of Antimicrobial Agents in the Older Patient. *Drugs Aging*. 2023;40:499-526.
- Marik PE, Linde-Zwirble WT, Bittner EA, Sahatjian J, Hansell D. Fluid administration in severe sepsis and septic shock, patterns and outcomes: an analysis of a large national database. *Intensive Care Med*. 2017;43:625-32.
- Lat I, Coopersmith CM, De Backer D. The Surviving Sepsis Campaign: Fluid Resuscitation and Vasopressor Therapy Research Priorities in Adult Patients. *Crit Care Med*. 2021;49:623-35.
- Vaeli Zadeh A, Wong A, Crawford AC, Collado E, Larned JM. Guideline-based and restricted fluid resuscitation strategy in sepsis patients with heart failure: A systematic review and meta-analysis. *Am J Emerg Med*. 2023;73:34-9.
- Levy MM, Evans LE, Rhodes A. The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 update. *Intensive Care Med*. 2018;44:925-8.
- Nguyen HB, Loomba M, Yang JJ, Jacobsen G, Shah K, Otero RM, et al. Early lactate clearance is associated with biomarkers of inflammation, coagulation, apoptosis, organ dysfunction and mortality in severe sepsis and septic shock. *J Inflamm*. 2010;7:6-18.
- Anand A, Gambhir I, Nath G, Kumar N. Serum lactate as prognostic marker in Indian elderly with septicemia. *National J Med Res*. 2013;3:350-2.
- Cheng HH, Chen FC, Change MW, Kung CT, Cheng CY, Tsai TC, et al. Difference between elderly and non-elderly patients in using serum lactate level to predict mortality caused by sepsis in the emergency department. *Medicine*. 2018;97:1-12.
- Patrizio E, Zambon A, Mazzola P, Massariello F, Galeazzi M, Cavalieri d'Oro L, et al. Assessing the mortality risk in older patients hospitalized with a diagnosis of sepsis: the role of frailty and acute organ dysfunction. *Aging Clin Exp Res*. 2022;34:2335-43.