



“FLUIDOTERAPIA EXTRAHOSPITALARIA EN LA SEPSIS GRAVE: EFECTO DE LA REANIMACIÓN TEMPRANA EN EL SERVICIO DE URGENCIAS”

EL OBJETIVO DEL ESTUDIO, consiste en evaluar la eficacia y el rendimiento de la fluidoterapia extrahospitalaria en pacientes con criterios de sepsis grave, definidos como hipotensión arterial media < 65 mmHg, aumento de lactato por encima de 2 mmol/l, taquicardia, desaturación por debajo del 70% en sangre venosa central, etc., con síntomas de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.

Este artículo puede servirnos para sacar algunas conclusiones interesantes, a pesar de que el número de pacientes ($n = 52$) es claramente insuficiente, creemos que algunos de los resultados son cláaramente extrapolables a nuestro medio, en donde los avances tecnológicos de los que disponemos (ECOFAST, realización de pruebas de sangre básicas, etc.), nos hacen a veces desviar nuestra atención de lo primordial: el paciente. Es curioso comprobar que en los pacientes del estudio, con parámetros de inestabilidad hemodinámica, el 52% llega al hospital sin una vía periférica y, por supuesto, sin la perfusión de fluido alguno. Dado que el escaso “n” del estudio no permite alcanzar una potencia estadística suficiente, debemos centrarnos en las certezas ya demostradas en numerosos artículos^{1,2}: el tratamiento agresivo del shock en las primeras 6 h salva vidas y mejora el pronóstico y la supervivencia de los pacientes; es decir, si no hemos tratado a un paciente con datos de inestabilidad hemodinámica con al menos un bolo de 500 ml de suero salino, no estamos realizando bien nuestro trabajo, no pensemos en fármacos vasoac-

tivos o en canalización de vías centrales, se ha comprobado que la perfusión de líquidos se realiza de manera adecuada y suficiente por las vías periféricas. Además, es ridículo comenzar la perfusión de fármacos vasoactivos sin haber comenzado antes una adecuada perfusión de cristaloides (recordando que el suero glucosado empeora el pronóstico de los pacientes graves), para conseguir en las primeras 6 h el conocido como *early goal-directed therapy*, que consiste en mantener unos parámetros biológicos estables: presión venosa central ≥ 8 mmHg, presión arterial media ≥ 65 mmHg y saturación de oxígeno en sangre venosa central $\geq 70\%$.

En este artículo, los resultados de los pacientes tratados en la atención extrahospitalaria con fluidos intravenosos, no solamente alcanzaron mas rápidamente los objetivos, además, curiosamente, la atención subsiguiente en urgencias también fue más rápida; si bien, como antes se menciona, debido probablemente al escaso número de pacientes introducidos los resultados alcanzados no son estadísticamente significativos.

Bibliografía

1. León Gil C, García-Castrillo Riesgo L, Moya Mir MS, Artigas Raventós 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 los servicios de urgencias hospitalarios. *Emergencias*. 2007;19:260-72.
2. Schmidt GA, Mandel J. Management of severe sepsis a septic shock in adults. *UpToDate* 2010.

César Carballo Cardona

Urgencias. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.
Secretaría de Innovación y Desarrollo SEMES. Madrid.

FLUIDOTERAPIA EXTRAHOSPITALARIA EN LA SEPSIS GRAVE: EFECTO DE LA REANIMACIÓN TEMPRANA EN EL SERVICIO DE URGENCIAS

INTRODUCCIÓN

La identificación, tratamiento y comunicación al servicio de urgencias por parte de los servicios de emergencias médicas (SEM) han mejorado la evolución de los pacientes con accidente cerebrovascular agudo, traumatismos y parada cardíaca extrahospitalaria.

Sin embargo, debido a las dificultades para identificar a los pacientes con sepsis en la fase prehospitalaria, en este momento, se desconoce el resultado clínico de la fluidoterapia de reanimación aplicada en la fase asistencial extrahospitalaria.

Los estudios acerca de la identificación y tratamiento precoz de los pacientes con sepsis grave han demostrado que estas medidas se acompañan de una reducción absoluta del 5 al 20% en la tasa de mortalidad, con énfasis en la reanimación temprana durante las primeras 6 h desde que se inician los síntomas clínicos.

El éxito del denominado tratamiento temprano dirigido hacia objetivos (EGDT, *early goal-directed therapy*) iniciado en el servicio de urgencias (SU) también ha quedado demostrado en varios estudios efectuados con diseño de observación.

OBJETIVOS

- Determinar si la administración de la fluidoterapia extrahospitalaria reduce el tiempo necesario para alcanzar la presión arterial media (PAM) objetivo (≥ 65 mm Hg) en los casos de pacientes con sepsis grave tratados mediante EGDT en el SU.
- Determinar si la fluidoterapia administrada en la fase extrahospitalaria reduce el tiempo que transcurre hasta que se alcanzan los objetivos correspondientes a la presión venosa central (PVC) (≥ 8 cm H₂O) y a la saturación de oxígeno en sangre venosa central (SvCO₂) ($\geq 70\%$).

MÉTODOS

El estudio ha consistido en un análisis secundario de un estudio de cohortes retrospectivo que se efectuó para determinar la utilidad del EGDT en el SU del Hospital of the University of Pennsylvania.

Se sospechó la existencia de una sepsis grave en los pacientes en los que se realizó una determinación de la concentración sérica de lactato y en los pacientes con documentación médica en la historia clínica electrónica del SU de uno o más de los indicadores de sepsis grave siguientes: sepsis, sepsis grave, shock séptico, shock séptico de origen desconocido y aplicación del EGDT.

Sepsis, definida como una sospecha de infección y 2 o más criterios del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.

Sepsis grave, definida como una sepsis asociada a hipoperfusión (concentración sérica de lactato ≥ 2 mmol/l), hipotensión o disfunción de órganos.

Shock séptico, definido a través de la hipotensión (presión sistólica [PS] < 90 mmHg) a pesar de la fluidoterapia de reanimación adecuada (> 1.500 ml) o uso de medicamentos vasoactivos.

RESULTADOS

El SEM de la ciudad trasladó a un total de 216 pacientes que fueron hospitalizados debido a sepsis grave. De ellos, 52 pacientes fueron trasladados por tripulaciones SVA y recibieron EGDT.

En conjunto, 25 pacientes (48%) recibieron fluidoterapia de reanimación en la fase asistencial extrahospitalaria. Entre los 27 pacientes que no recibieron fluidoterapia, en 10 (37%) se había intentado sin éxito la canulación intravenosa (i.v.).

La fluidoterapia extrahospitalaria solamente se aplicó en el 42% de los pacientes en los que la concentración sérica de lactato inicial en el SU fue ≥ 4 mmol/l, así como en el 64% de los pacientes que presentaron hipotensión durante su traslado al SU.

En conjunto, 29 de 52 pacientes (56%) alcanzaron la PAM objetivo, 33 de 52 pacientes (63%) alcanzaron la PVC objetivo y 21 de 52 pacientes (40%) alcanzaron la SvCO₂ objetivo durante las 6 horas posteriores a su clasificación en el SU.

Los pacientes tratados mediante fluidoterapia extrahospitalaria presentaron una PS media extrahospitalaria menor y puntuaciones SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) mayores en el SU, en comparación con los pacientes que no recibieron fluidoterapia extrahospitalaria.

A pesar su mayor gravedad, los pacientes que recibieron fluidoterapia extrahospitalaria mostraron un incremento importante (aunque estadísticamente no significativo) en la probabilidad de que su PAM fuera ≥ 65 mmHg durante las 6 h posteriores a la clasificación en el SU.

Las tasas de consecución de la SvCO₂ $\geq 70\%$ y de la PVC ≥ 8 mmHg a las 6 h de la clasificación en el SU no fueron significativamente diferentes entre los 2 grupos.

CONCLUSIONES

Los datos preliminares sugieren que, en promedio, los pacientes que reciben fluidoterapia extrahospitalaria muestran un incremento de aproximadamente el 50% en la probabilidad de alcanzar una PAM ≥ 65 mmHg durante las 6 h posteriores a su clasificación en el SU, en comparación con los pacientes que no reciben fluidoterapia extrahospitalaria.

A pesar de que la fase extrahospitalaria es la primera oportunidad para administrar fluidoterapia i.v. a los pacientes en situación crítica, en el estudio menos de la mitad de los pacientes hospitalizados con sepsis grave recibió fluidoterapia en el contexto de la reanimación extrahospitalaria.

La mejor identificación de la sepsis en el contexto prehospitalario, así como la aplicación más rigurosa de los protocolos de fluidoterapia, debería potenciar la reanimación temprana en un número mayor de pacientes.

CONTRIBUCIONES ORIGINALES

FLUIDOTERAPIA EXTRAHOSPITALARIA EN LA SEPSIS GRAVE: EFECTO DE LA REANIMACIÓN TEMPRANA EN EL SERVICIO DE URGENCIAS

Christopher W. Seymour, MD; Colin R. Cooke, MD, MSCE; Mark E. Mikkelsen;
Julie Hylton, BS; Tom D. Rea, MD, MPH; Christopher H. Goss, MD, MSc;
David F. Gaieski, MD, y Roger A. Band, MD

RESUMEN

Contexto. La identificación y el tratamiento tempranos de los pacientes con sepsis grave mejoran su evolución, a pesar de lo cual se desconoce la función que desempeña la fluidoterapia extrahospitalaria administrada por vía intravenosa (i.v.). **Objetivo.** Determinar si la aplicación de fluidoterapia en el contexto extrahospitalario a pacientes con sepsis grave se asocia a una reducción del tiempo necesario para la reanimación orientada a objetivos en el servicio de urgencias (SU). **Métodos.** En nuestro estudio se ha llevado a cabo un análisis secundario de los datos obtenidos en un estudio retrospectivo de cohortes efectuado en un centro metropolitano, universitario y de nivel terciario, apoyado por un sistema de 2 escalones asistenciales correspondientes a profesionales de servicios de emergencias médicas extrahospitalarios. Se ha estudiado la asociación entre la aplicación de fluidoterapia extrahospitalaria por parte de profesionales de nivel de soporte vital avanzado (SVA) y el cumplimiento de los criterios de valoración principales de la reanimación (presión venosa central [PVC] ≥ 8 mmHg, presión arterial media [PAM] ≥ 65 mmHg y saturación de oxígeno en sangre venosa central [SvcO₂] $\geq 70\%$)

Recibido el 27 de junio de 2009, por parte de la Division of Pulmonary & Critical Care Medicine, University of Washington (CWS, CRC, CHG), Seattle, Washington; la Division of Pulmonary & Critical Care Medicine, Hospital of the University of Pennsylvania (MEK), Philadelphia, Pennsylvania; el Department of Emergency Medicine, Hospital of the University of Pennsylvania (JH, DFG, RAB), Philadelphia, Pennsylvania, y el King County Medic One, Division of General Internal Medicine, University of Washington (TDR), Seattle, Washington. Revisión recibida el 14 de agosto de 2009; aceptado para publicación el 19 de agosto de 2009.

Financiado parcialmente por el contrato formativo T32 HL07287, National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute, Bethesda, Maryland (junio de 2008 a junio de 2009) (concedido al Dr. Seymour).

Dirección para correspondencia y solicitud de separatas: Christopher W. Seymour, MD, Senior Fellow, Division of Pulmonary Critical Care Medicine, University of Washington, Harborview Medical Center, Box 356522. Correo electrónico: seymoc@u.washington.edu

doi: 10.3109/10903120903524997

durante las 6 h posteriores a la clasificación y en el contexto del tratamiento temprano dirigido a objetivos (EGDT, *early goal-directed therapy*) aplicado en el SU. **Resultados.** En conjunto, recibieron fluidoterapia extrahospitalaria 25 (48%) de un grupo de 52 pacientes trasladados por profesionales SVA. Los datos correspondientes a la edad, el sexo, el origen de la sepsis y la presencia de procesos comórbidos fueron similares en los pacientes que recibieron fluidoterapia extrahospitalaria y en los que no la recibieron. Los pacientes tratados mediante fluidoterapia extrahospitalaria presentaron una presión sistólica media (\pm desviación estándar) extrahospitalaria menor (95 ± 40 mmHg, en comparación con 117 ± 29 mmHg; $p = 0,03$), y puntuaciones SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) medianas (rango intercuartílico) mayores en el SU (7 [5,8] y 4 [4,6]; $p = 0,01$), en comparación con los pacientes que no recibieron fluidoterapia extrahospitalaria. A pesar su mayor gravedad, los pacientes que recibieron fluidoterapia extrahospitalaria mostraron un incremento importante (aunque estadísticamente no significativo) en la probabilidad de que su PAM fuera ≥ 65 mmHg durante las 6 h posteriores a la clasificación en el SU (70 y 44%; $p = 0,09$). En promedio, los pacientes tratados mediante fluidoterapia extrahospitalaria recibieron un volumen de líquido doble durante la primera hora tras la clasificación en el SU (1,1 l [1,0-2,0 l] y 0,6 l [0,3-1,0 l]; $p = 0,01$). Entre los 2 grupos no se observaron diferencias respecto a los objetivos de la PVC (72 y 60%; $p = 0,6$) y la SvcO₂ (54 y 36%; $p = 0,25$). **Conclusiones.** Recibieron fluidoterapia extrahospitalaria menos de la mitad de los pacientes con sepsis grave trasladados por profesionales SVA. Los pacientes tratados mediante fluidoterapia con canulación i.v. extrahospitalaria experimentaron un incremento en la probabilidad de alcanzar la PAM objetivo en el contexto del EGDT y dicho incremento fue casi estadísticamente significativo. Estos hallazgos preliminares requieren la realización de estudios adicionales para evaluar la función óptima de la reanimación extrahospitalaria en el tratamiento de los pacientes con sepsis grave. **Palabras clave:** sepsis; reanimación; fluidoterapia; fluidoterapia intravenosa; asistencia prehospitalaria

PREHOSPITAL EMERGENCY CARE 2010;14:145-52

INTRODUCCIÓN

Muchos de los avances que se han efectuado en el tratamiento de los pacientes en situación crítica han venido de la identificación a tiempo de dichos pacientes y de su tratamiento en el contexto extrahospitalario. El infarto de miocardio ha sido diagnosticado supuestamente por los profesionales de la asistencia extrahospitalaria desde hace más de 2 decenios^{1,2}, con un incremento en la supervivencia fundamentado tanto en el aviso a los equipos asistenciales prehospitalarios como en el tratamiento médico que se aplica en la fase de la asistencia prehospitalaria³⁻⁸. La identificación temprana en el contexto de la asistencia extrahospitalaria y la notificación rápida al servicio de urgencias (SU) han sido posibles y han mejorado la evolución en los pacientes con accidente cerebrovascular agudo⁹⁻¹², traumatismos^{13,14} y parada cardíaca extrahospitalaria^{1,18,21}.

Los pacientes con sepsis grave muestran una tasa de mortalidad hospitalaria (20-50%) que supera de forma notable a la correspondiente al infarto de miocardio, el accidente cerebrovascular y los traumatismos^{4,15,16}. A lo largo del último decenio se han efectuado estudios acerca de la identificación y el tratamiento a tiempo de los pacientes con sepsis grave, y se ha demostrado que estas medidas se han acompañado de una reducción absoluta del 5 al 20% en la tasa de mortalidad^{17,18}, con énfasis en la reanimación temprana durante las primeras 6 h desde que se inician los síntomas clínicos¹⁹. El éxito del denominado tratamiento temprano dirigido hacia objetivos (EGDT, *early goal-directed therapy*) iniciando en el SU también ha quedado demostrado en varios estudios efectuados con diseño de observación^{26,29}. Sin embargo, se ha estimado que la mitad de los pacientes con sepsis grave llegan al SU tras ser atendidos por profesionales de la asistencia extrahospitalaria y en su asistencia puede haber estado incluida la reanimación mediante fluidoterapia^{20,21}. Quizá debido a las dificultades para identificar a los pacientes con sepsis en la fase prehospitalaria, en el momento presente se desconoce el resultado clínico de la fluidoterapia de reanimación aplicada en la fase asistencial extrahospitalaria.

Uno de los objetivos principales de nuestro estudio ha sido determinar si la administración de la fluidoterapia extrahospitalaria reduce el tiempo necesario para alcanzar la presión arterial media (PAM) objetivo (≥ 65 mmHg) en los casos de pacientes con sepsis grave tratados mediante EGDT en el SU. También se ha intentado determinar si la fluidoterapia administrada en la fase extrahospitalaria reduce el tiempo que transcurre hasta que se alcanzan los objetivos correspondientes a la presión venosa central (PVC) (≥ 8 cmH₂O) y a la saturación de oxígeno en sangre venosa central (SvCO₂) ($\geq 70\%$). Nuestra hipótesis ha sido que es posible incrementar el porcentaje de pacientes en los que se alcanza los objetivos de PAM, SvCO₂ y PVC durante las primeras 6 h desde la clasificación que se lleva a cabo

en el SU (en función de las directrices internacionales) a través de la administración de fluidoterapia extrahospitalaria, en comparación con los pacientes que no reciben fluidoterapia extrahospitalaria.

MÉTODOS

El estudio fue aprobado por los comités de revisión institucional de la University of Washington y la University of Pennsylvania, con exención del consentimiento informado.

Diseño, contexto y población

El estudio ha consistido en un análisis secundario de un estudio de cohortes retrospectivo que se efectuó para determinar la utilidad del EGDT en el SU del Hospital of the University of Pennsylvania (HUP). El HUP es un hospital urbano de nivel terciario que tiene 700 camas (de las cuales 56 pertenecen al SU) y en el que son atendidos cada año aproximadamente 55.000 pacientes adultos. Evaluamos todas las historias clínicas del SU ($n = 113.725$) en el período comprendido entre enero de 2005 y diciembre de 2006, y correspondientes a pacientes de 18 o más años de edad, con aplicación de los criterios de exclusión siguientes: *a*) alta desde el SU; *b*) alta voluntaria en contra del consejo médico; *c*) traslado a otro hospital, y *d*) pacientes cuyo problema principal era traumático. Entre los 16.550 pacientes que cumplían los criterios de participación (fig. 1) se realizó

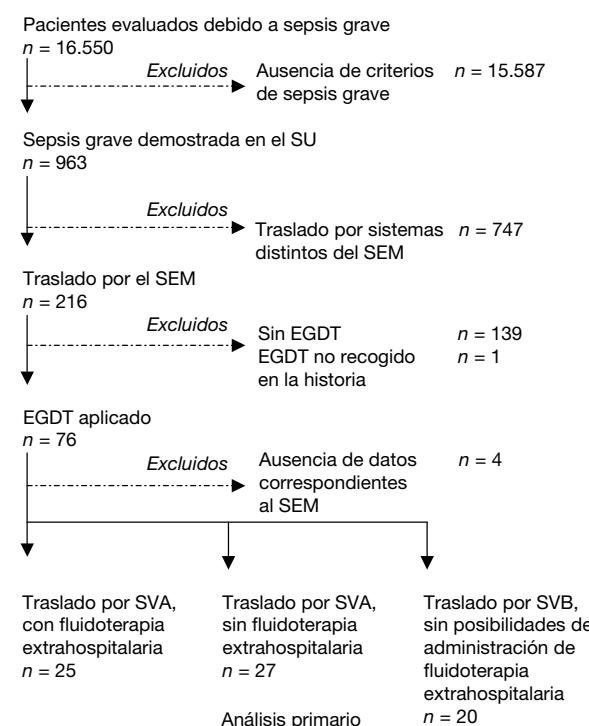


FIGURA 1. Diagrama correspondiente a la construcción de la cohorte. EGDT: tratamiento temprano y dirigido a objetivos (*early goal-directed therapy*); SEM: servicios de emergencias médicas; SU: servicio de urgencias; SVA: soporte vital avanzado; SVB: soporte vital básico.

una selección adicional con aplicación de un método publicado previamente²² y con uso de los criterios siguientes: *a)* presencia de sepsis grave; *b)* traslado al SU por parte de los servicios de emergencias médicas (SEM) de la ciudad; *c)* reanimación «protocolizada» mediante EGDT, y *d)* hospitalización. El protocolo EGDT siguió el algoritmo de reanimación que se mues-

tra en la figura 2²³ y tanto la determinación de la idoneidad de los pacientes para participar en el estudio como su propio tratamiento estuvieron a discreción del médico responsable. Con el objetivo de estudiar el efecto de la fluidoterapia extrahospitalaria sobre la aplicación del EGDT en el SU, fueron excluidos los pacientes que no recibieron EGDT en el SU y también los pacientes

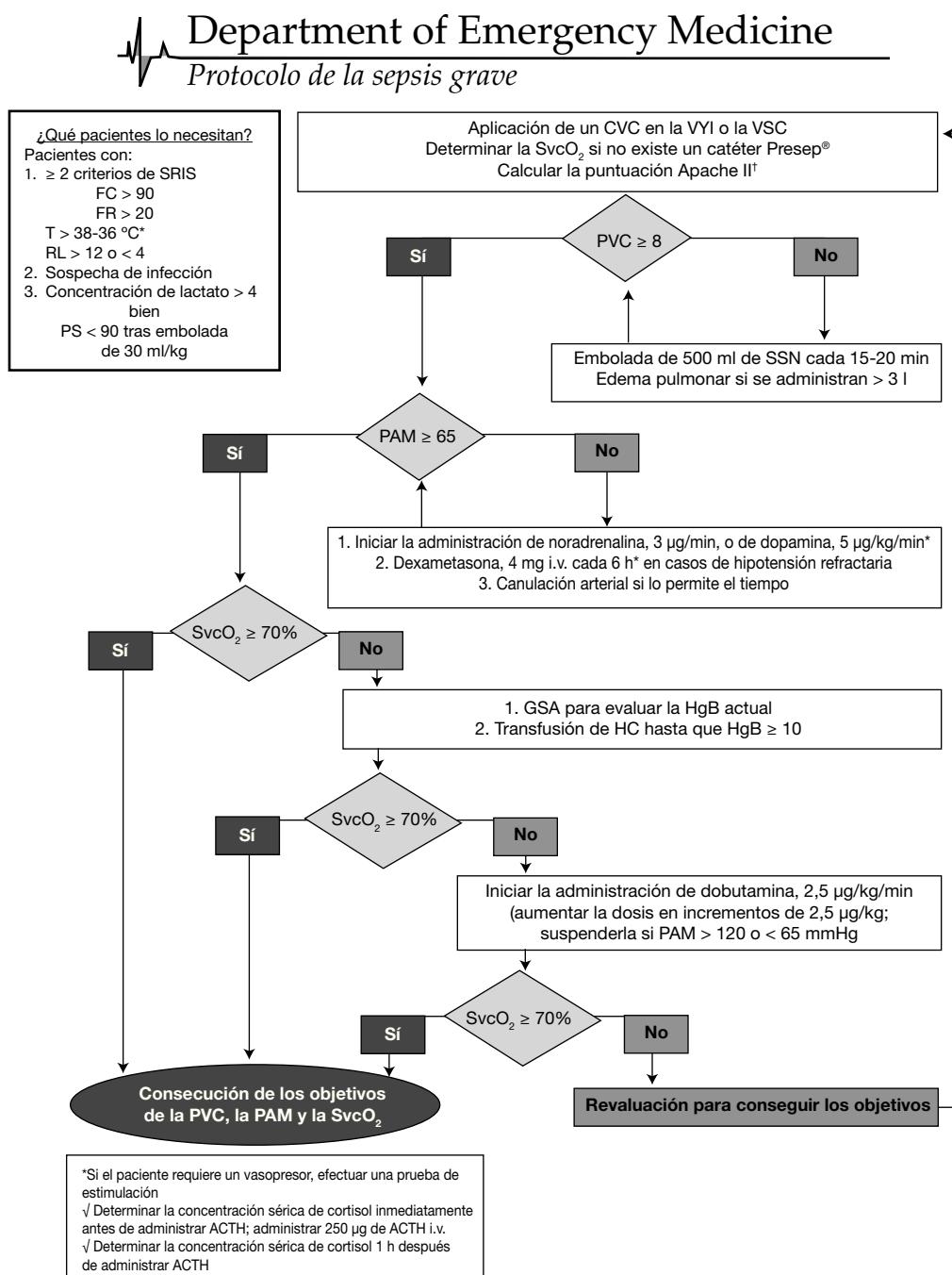


FIGURA 2. Protocolo de tratamiento temprano dirigido a objetivos (*early goal-directed therapy protocol*) utilizado en el servicio de urgencias durante el período de estudio (2005-2006). ACTH: hormona corticotropina; APACHE: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; CVC: catéter venoso central; FC: frecuencia cardíaca (latidos por minuto); FR: frecuencia respiratoria (movimientos respiratorios/min); GSA: gasometría en sangre arterial; HC: hematies concentrados; HgB: hemoglobina (g/dl); i.v.: intravenoso; PAM: presión arterial media (mmHg); PS: presión sistólica (mmHg); PVC: presión venosa central (mmHg); RL: recuento leucocitario ($\times 10^9/l$); SRIS: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica; SSN: suero salino normal; SvcO₂: saturación de oxígeno en sangre venosa central; T: temperatura (°C); VSC: vena subclavia; VYI: vena yugular interna. La concentración sérica de lactato está expresada en mmol/l.

que fueron trasladados por tripulaciones de soporte vital básico, entre cuyas funciones no está la fluidoterapia extrahospitalaria.

Definición de las variables

Se sospechó la existencia de una sepsis grave en los pacientes en los que se realizó una determinación de la concentración sérica de lactato y en los pacientes con documentación médica en la historia clínica electrónica (HCE) del SU de uno o más de los indicadores de sepsis grave siguientes: sepsis, sepsis grave, shock séptico, shock séptico de origen desconocido y aplicación del EGDT²⁶. En los pacientes que cumplían estos criterios de participación se llevó a cabo una revisión detallada de la historia clínica para determinar la presencia de los elementos siguientes: *a)* sepsis, definida como una sospecha de infección y 2 o más criterios del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica²⁴; *b)* sepsis grave, definida como una sepsis asociada a hipoperfusión (concentración sérica de lactato $\geq 2 \text{ mmol/l}$)²⁵, hipotensión o disfunción de órganos^{19,24,25}, y *c)* shock séptico, definido a través de la hipotensión (presión sistólica [PS] $< 90 \text{ mmHg}$) a pesar de la fluidoterapia de reanimación adecuada ($> 1.500 \text{ ml}$) o uso de medicamentos vasoactivos^{22,24,26,27}. El tratamiento mediante EGDT no se aplicó en todos los casos de sepsis grave definidos a través de estos criterios (fig. 2).

Nuestra área de interés principal lo constituyó la aplicación de la fluidoterapia en el medio extrahospitalario, definida como la canulación intravenosa (i.v.) con documentación de la administración de cualquier tipo de líquido por vía i.v. por parte de los profesionales asistenciales extrahospitalarios. Los profesionales de la emergencia prehospitalaria de la ciudad de Filadelfia inician la canulación i.v. y la reanimación mediante fluidoterapia, según los protocolos de soporte vital avanzado (SVA) de carácter estatal vigentes en Pensilvania. Las directrices de práctica general indican la administración inmediata de una embolada de 500 ml de suero salino en los cuadros de shock (incluyendo el shock séptico), en los cuadros de hipotensión o en ambas situaciones; también se recomiendan emboladas adicionales de 500 ml, hasta un máximo de 2 l, o bien la corrección de la PS hasta una cifra superior a 100 mmHg. No hay ningún protocolo específico relativo a la reanimación en los pacientes con sepsis. Nuestro objetivo principal ha sido el de incrementar la proporción de pacientes con sepsis grave en los que se alcanza la PAM objetivo en el contexto del EGDT. Según las recomendaciones correspondientes a los criterios principales de valoración relativos a la reanimación EGDT y propuestos en función de lo recomendado por las directrices de múltiples sociedades internacionales²⁸, utilizamos un umbral de 6 h desde la clasificación en el SU para alcanzar una PAM $\geq 65 \text{ mmHg}$. Los criterios secundarios de valoración fueron las propor-

ciones de pacientes en los que se alcanzó una PVC $\geq 8 \text{ mmHg}$ y una SvcO₂ $\geq 70\%$ a las 6 h de la clasificación en el SU²⁸. Todos los momentos de evaluación temporal a lo largo del estudio fueron registrados en cuanto al día, la hora y el minuto, lo que permitió una estimación precisa del tiempo transcurrido entre la clasificación del paciente en el SU y la consecución del objetivo. En los casos en los que el paciente fue introducido directamente en una sala de tratamiento del SU antes de su clasificación, consideramos que el momento de la clasificación (momento cero) era la fecha, la hora y el minuto en el que el paciente había sido introducido en dicha sala. En los casos en los que en la evaluación inicial de cualquiera de los criterios de valoración de la reanimación se demostró que ya se había alcanzado el objetivo, consideramos como el tiempo transcurrido hasta el objetivo el tiempo que transcurrió entre la clasificación del paciente y la determinación inicial del criterio de valoración correspondiente. En los casos en los que el paciente nunca llegó a alcanzar los criterios de valoración correspondientes a los objetivos a lo largo del proceso de reanimación, o bien falleció antes de transcurridas 6 h, se consideró que no se habían alcanzado los objetivos respecto a los criterios de valoración correspondientes. También se determinó el tiempo que transcurrió hasta que se alcanzaron los criterios de valoración con independencia de la localización del paciente, teniendo en cuenta que los objetivos correspondientes a los criterios de valoración pueden alcanzarse después de que el paciente es trasladado a la unidad de cuidados intensivos.

Recogida y calidad de los datos

Los datos procedieron de 3 fuentes en todos los participantes: *a)* la historia clínica extrahospitalaria; *b)* la HCE del SU, y *c)* la historia clínica hospitalaria. Las historias clínicas extrahospitalarias se llenan por profesionales de la emergencia prehospitalaria urbanos y por técnicos de emergencias médicas mediante una agenda electrónica de mano con menús desplegables que facilitan la introducción de los datos. Estas historias clínicas se consideran parte de la historia clínica hospitalaria permanente en cada paciente y pueden ser revisadas una vez transcurridas 24 h desde la llegada del paciente al hospital, según lo requiere la Commonwealth of Pennsylvania. Se resumieron los datos demográficos, de comorbilidad, analíticos, fisiológicos y de tratamiento pertinentes a partir de las fuentes de datos y con participación de 4 investigadores especialmente formados (DFG, MEM, RAB y JH) que utilizaron un formulario elaborado de manera específica con este objetivo. La gravedad de la disfunción de los órganos se cuantificó mediante la puntuación SOFA (Sequential Organ Failure Assessment), un sistema previamente validado que se utiliza para cuantificar el grado de disfunción de los órganos en los pacientes en situación

crítica atendidos en el SU o en la unidad de cuidados intensivos^{29,30}. La exhaustividad y la precisión de los resúmenes de los datos fueron verificadas por uno de los investigadores, con valoración del caso por parte de otro investigador (DFG) siempre que se consideró necesario. El estado vital (paciente vivo o muerto) se determinó en el momento del alta hospitalaria.

Análisis estadístico

Los datos descriptivos se expresan en forma de la mediana junto con el rango intercuartílico o en forma de la media con la desviación estándar respecto a las variables continuas, y en forma de las frecuencias o los percentiles respecto a las variables discretas. Las variables se compararon mediante la prueba de la suma de rangos de Wilcoxon, la prueba t de Student, la prueba exacta de Fisher o la prueba χ^2 , según lo apropiado. Se calculó el riesgo relativo para determinar la asociación cruda entre la administración extrahospitalaria de fluidoterapia y la consecución de los objetivos correspondientes a la PAM, la PVC o la $SvcO_2$ durante las 6 h siguientes a la clasificación en el SU. Las curvas de incidencia acumulativa se evaluaron mediante la prueba del orden logarítmico para ilustrar la relación existente entre la aplicación de la fluidoterapia extrahospitalaria y el tiempo transcurrido hasta la consecución de la PAM como objetivos en forma de variables continuas. No se llevó a cabo el ajuste respecto a las posibles variables de confusión en esta cohorte debido a la elevada probabilidad de aparición de coeficientes sesgados en el ajuste de los modelos a muestras de tamaño pequeño³¹. Todas las pruebas relativas a la significación estadística fueron bilaterales ($p < 0,05$) y los análisis se llevaron a cabo mediante el programa informático STATA, versión 10.0 (StataCorp LP, College Station, TX).

RESULTADOS

El SEM de la ciudad trasladó a un total de 216 pacientes que fueron hospitalizados debido a sepsis grave. De ellos, 52 fueron trasladados por tripulaciones SVA y recibieron EGDT (fig. 1). En conjunto, 25 pacientes (48%) recibieron fluidoterapia de reanimación en la fase asistencial extrahospitalaria. Entre los 27 pacientes que no recibieron fluidoterapia, en 10 (37%) se había intentado sin éxito la canulación i.v. Tal como se muestra en la figura 3, la fluidoterapia extrahospitalaria solamente se aplicó en el 42% de los pacientes en los que la concentración sérica de lactato inicial en el SU fue ≥ 4 mmol/l, así como en el 64% de los pacientes que presentaron hipotensión durante su traslado al SU.

No se observaron asociaciones entre la administración de fluidoterapia extrahospitalaria por un lado y la edad, el sexo, la presencia de otras enfermedades comórbidas o el origen de la sepsis, por otro (tabla 1). En

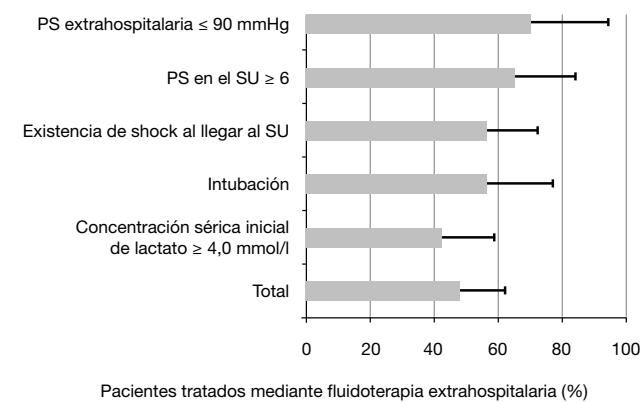


FIGURA 3. Proporción de pacientes con sepsis grave tratados mediante fluidoterapia extrahospitalaria, con el límite superior del intervalo de confianza del 95%. PS: presión sistólica; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment (puntuación); SU: servicio de urgencias.

comparación con los pacientes que no recibieron fluidoterapia extrahospitalaria, los pacientes tratados mediante fluidoterapia extrahospitalaria presentaron una PS menor durante la fase extrahospitalaria, una PS inicial menor a su llegada al SU y puntuaciones SOFA mayores en el SU. Los pacientes que recibieron fluidoterapia extrahospitalaria mostraron puntuaciones APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II) mayores, una probabilidad mayor de shock y una mortalidad hospitalaria superior, en comparación con los pacientes que no recibieron fluidoterapia extrahospitalaria, aunque estas diferencias no alcanzaron la significación estadística (tabla 1).

En conjunto, 29 de 52 pacientes (56%) alcanzaron la PAM objetivo, 33 de 52 pacientes (63%) alcanzaron la PVC objetivo y 21 de 52 pacientes (40%) alcanzaron la $SvcO_2$ objetivo durante las 6 h posteriores a su clasificación en el SU. La tabla 2 muestra los resultados primarios y secundarios especificados en función de la administración o la no administración de fluidoterapia extrahospitalaria. Los pacientes tratados mediante fluidoterapia extrahospitalaria mostraron un incremento importante en la probabilidad de alcanzar una $PAM \geq 65$ mmHg (el 70 y el 44%, respectivamente; $p = 0,09$) durante las 6 h posteriores a la clasificación en el SU; la diferencia respecto a esta variable en comparación con los pacientes que no recibieron fluidoterapia extrahospitalaria no alcanzó la significación estadística, pero estuvo a punto de hacerlo. La tendencia de la incidencia acumulada a lo largo del tiempo respecto a la consecución de la PAM objetivo (fig. 4) demuestra la diferencia entre los 2 grupos a las 2 h de la clasificación en el SU ($p = 0,07$, prueba del orden logarítmico). Las tasas de consecución de la $SvcO_2 \geq 70\%$ y de la PVC ≥ 8 mmHg a las 6 h de la clasificación en el SU no fueron significativamente diferentes entre los 2 grupos. En promedio, los pacientes tratados mediante fluidoterapia extrahospitalaria recibieron una cantidad doble de líquido durante su primera hora tras la llegada al SU, en comparación con los pacientes que no recibie-

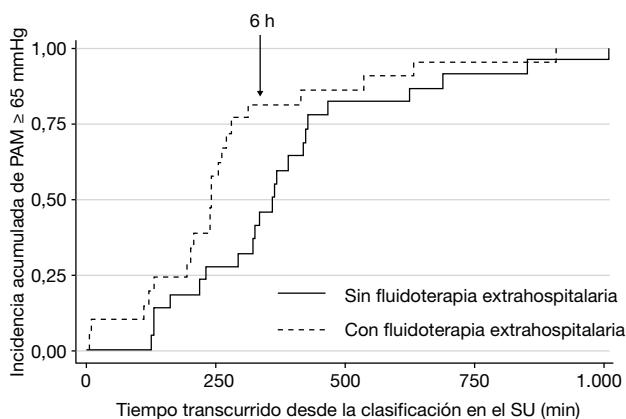


FIGURA 4. Curva de incidencia acumulada respecto a la consecución de una presión arterial media (PAM) ≥ 65 mmHg tras la clasificación en el servicio de urgencias (SU) y en el contexto del tratamiento temprano dirigido a objetivos. Prueba del orden logarítmico con comparación de los pacientes tratados y no tratados mediante fluidoterapia extrahospitalaria, $p = 0,07$.

ron fluidoterapia extrahospitalaria en el contexto de su reanimación (1,1 y 0,6 l, respectivamente; $p = 0,01$) (tabla 3). Durante el EGDT aplicado en el SU no había

diferencias en el volumen total de líquido administrado a las 6 h de la clasificación en el SU, ni tampoco en lo relativo al uso de ventilación mecánica, vasopresores o transfusiones de sangre (tabla 3).

DISCUSIÓN

En esta cohorte de pacientes hospitalizados con sepsis grave, los pacientes tratados mediante fluidoterapia extrahospitalaria en el contexto de la reanimación experimentaron un incremento en la probabilidad de alcanzar la PAM objetivo a lo largo de las 6 h siguientes a su clasificación en el SU y en el contexto del EGDT, a pesar de que los parámetros de gravedad de su enfermedad eran mayores que los de pacientes que no recibieron fluidoterapia extrahospitalaria; además, dicho incremento no alcanzó significación estadística pero estuvo muy cerca de hacerlo. A pesar de que la diferencia entre ambos grupos no fue estadísticamente significativa, nuestros datos preliminares sugieren que, en promedio, los pacientes que reciben fluidoterapia extrahospitalaria muestran un incremento de approxima-

TABLA 1. Datos descriptivos de los pacientes atendidos por profesionales de soporte vital avanzado y que recibieron tratamiento temprano dirigido a objetivos

Variable	Fluidoterapia extrahospitalaria	Ausencia de fluidoterapia extrahospitalaria	P
N (%)	25 (48%)	27 (52%)	–
Edad, en años	66 ± 15	63 ± 16	0,47
Sexo, masculino	15 (60%)	13 (48%)	0,39
Comorbilidad	17 (68%)	17 (63%)	0,7
Origen de la sepsis			
Respiratoria	7 (28%)	11 (41%)	0,39
Urológica	9 (38%)	7 (25%)	0,55
Bacteriemia	4 (17%)	4 (15%)	0,9
Otros	5 (20%)	11 (41%)	0,14
Signos vitales iniciales determinados por el SEM			
Presión sistólica, mmHg	95 ± 40	117 ± 29	0,03
Frecuencia cardíaca, lat/min	104 ± 32	105 ± 31	0,87
Frecuencia respiratoria, movimientos respiratorios/min	19 ± 6	20 ± 6	0,57
Puntuación en la Escala del coma de Glasgow	14 (8-15)	15 (11-15)	0,3
Saturación de oxígeno, %	87 ± 27	97 ± 3	0,1
Signos vitales iniciales en el SU			
Presión sistólica, mmHg	99 ± 26	119 ± 27	0,01
Frecuencia cardíaca, lat/min	107 ± 29	113 ± 31	0,44
Frecuencia respiratoria, movimientos respiratorios/min	23 ± 7	26 ± 8	0,16
Saturación de oxígeno, %	97 (94-99)	97 (95-99)	0,51
Presión venosa central, cm H ₂ O	9 (6-15)	9 (4-13)	0,56
SvCO ₂ , %	74 ± 13	70 ± 14	0,34
Concentración inicial de lactato, mmol/l	5 (3-7)	5 (4-7)	0,81
Puntuación SOFA	7 (5-8)	4 (4-6)	0,01
Puntuación APACHE II	22 ± 7	19 ± 6	0,11
Presencia de shock	15 (60%)	12 (44%)	0,26
Hospitalización en la unidad de cuidados intensivos	19 (76%)	24 (89%)	0,9
Mortalidad hospitalaria	10 (40%)	4 (15%)	0,19

Los datos corresponden a n (%), la mediana (rango intercuartílico) o la media ± desviación estándar, según lo apropiado.

APACHE: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; SEM: servicios de emergencias médicas; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; SU: servicio de urgencias; SVA: soporte vital avanzado; SvCO₂: saturación de oxígeno en sangre venosa central.

TABLA 2. Asociación entre la administración de fluidoterapia extrahospitalaria y consecución de los objetivos de la reanimación durante las 6 h siguientes a la clasificación en el servicio de urgencias*

Variable	Riesgo relativo		
	Con fluidoterapia extrahospitalaria	Sin fluidoterapia extrahospitalaria	no ajustado (IC del 50%)
PAM ≥ 65 mmHg	17/24 (70%)	12/26 (44%)	1,53 (0,9-2,65)
PVC ≥ 8 cmH ₂ O	18/25 (72%)	15/25 (60%)	1,2 (0,8-1,8)
SvCO ₂ $\geq 70\%$	13/24 (54%)	9/25 (36%)	1,5 (0,8-2,9)

IC: intervalo de confianza; PAM: presión arterial media; PVC: presión venosa central; SvCO₂: saturación de oxígeno en sangre venosa central.

Los datos corresponden a n/N (%).

*Datos inexistentes: PAM, 2 pacientes; PVC, 2 pacientes; SvCO₂, 3 pacientes.

damente el 50% en la probabilidad de alcanzar una PAM ≥ 65 mmHg durante las 6 h posteriores a su clasificación en el SU, en comparación con los pacientes que no reciben fluidoterapia extrahospitalaria. También hemos observado en nuestro estudio que hasta la tercera parte de los pacientes con hipotensión extrahospitalaria no recibió fluidoterapia extrahospitalaria en el contexto de su reanimación, así como que los pacientes tratados mediante fluidoterapia extrahospitalaria recibieron finalmente un volumen mayor de líquido durante la primera hora del EGDT en el SU.

Las proporciones globales de los pacientes que alcanzaron los objetivos hemodinámicos tras su clasificación en el SU (PAM ≥ 65 mmHg, SvCO₂ $\geq 70\%$ y PVC ≥ 8 cmH₂O) en nuestro estudio fueron similares a las observadas en estudios de cohortes previos realizados con aplicación de protocolos EGDT aplicados por parte de Rivers et al^{17,19,32-34}. No obstante, las comparaciones son limitadas debido a que nuestro análisis fue estratificado en función de la administración de la fluidoterapia extrahospitalaria; a que en él se utilizaron definiciones alternativas del momento cero para el cálculo de los resultados obtenidos en función del tiempo, y a que la proporción de pacientes con shock séptico fue inferior a la correspondiente a otros estudios similares¹⁷. Al comparar las características de nuestros pacientes que no recibieron fluidoterapia ex-

trahospitalaria con las de los pacientes que participaron en un ensayo clínico multicéntrico y de gran envergadura con una intervención educativa relativa al EGDT, y en los que el momento cero correspondió a su clasificación en el SU¹⁷, observamos una proporción similar de pacientes que alcanzaron los criterios de valoración hemodinámicos durante la reanimación en el SU. En conjunto, las características de los pacientes y de los procedimientos hospitalarios de reanimación aplicados en nuestro estudio son comparables con las correspondientes a estudios previos relativos al tratamiento temprano de la sepsis grave.

Los mecanismos potenciales que pueden explicar el período menor para alcanzar la PAM objetivo en el caso de los pacientes tratados mediante fluidoterapia extrahospitalaria son las diferencias en el proceso asistencial durante el EGDT y las modificaciones fisiológicas que tienen lugar a consecuencia de la fluidoterapia extrahospitalaria. En primer lugar, los pacientes que llegan al SU con una cánula i.v. y con fluidoterapia concomitante pueden recibir una atención mayor, incluso si son tratados mediante el mismo protocolo (fig. 2), dado que la canulación i.v. ya se ha establecido en el escenario del incidente. En apoyo de esta hipótesis, observamos que el volumen de fluidoterapia durante la primera hora tras la clasificación en el SU fue mayor en los pacientes que habían recibido fluidoterapia extrahospitalaria, aunque —en promedio— no hubo diferencias respecto al volumen total de fluidoterapia administrado en el SU a las 6 h de la clasificación. De manera alternativa, en uso de vasopresores puede haber tenido lugar antes en los pacientes tratados mediante fluidoterapia extrahospitalaria y éste podría ser un factor que hubiera contribuido a la disminución del tiempo que transcurre hasta que se alcanza la PAM objetivo. La gravedad de la enfermedad, determinada mediante la puntuación SOFA y a través de las mediciones iniciales de la PS^{29,35} fue mayor entre los pacientes que recibieron fluidoterapia extrahospitalaria, un hecho que también pudo explicar algunas diferencias en el proceso EGDT. En segundo lugar, la

TABLA 3. Características del tratamiento temprano dirigido a objetivos en el servicio de urgencias*

Variable	Con fluidoterapia extrahospitalaria	Sin fluidoterapia extrahospitalaria	p
Procedimiento de reanimación tras la clasificación en el SU			
Administración de fluidoterapia i.v. durante la primera hora, l	1,1 (1,0-2,0)	0,6 (0,3-1,0)	0,01
Administración de fluidoterapia intravenosa durante las primeras 6 h, l	3,0 (2,5-4,5)	3,0 (2,0-4,3)	0,3
Uso de vasopresores	8 (32%)	8 (30%)	0,9
Transfusión de sangre	1 (4%)	1 (4%)	0,9
Ventilación mecánica	8 (32%)	10 (37%)	0,8
Tiempo transcurrido hasta los criterios de valoración clínicos tras la clasificación en el SU, min			
PVC ≥ 8 cmH ₂ O	216 (181-287)	292 (131-365)	0,7
PAM ≥ 65 mmHg	241 (195-281)	349 (192-427)	0,1
SvCO ₂ $\geq 70\%$	242 (188-393)	366 (191-673)	0,3

i.v.: intravenosa; PAM: presión arterial media; PVC: presión venosa central; SU: servicio de urgencias; SvCO₂: saturación de oxígeno en sangre venosa central.

*Los datos corresponden a la mediana (rango intercuartílico) o a n (%), según lo apropiado.

fluidoterapia de reanimación en la fase extrahospitalaria puede incrementar las presiones de llenado del corazón izquierdo o el volumen de eyección, con aumento de la PAM y del gasto cardíaco^{36,37}. Dado que los volúmenes de líquido administrados en el SU a las 6 h de la clasificación fueron equivalentes (en promedio) en ambos grupos (tabla 3), es posible que la fluidoterapia extrahospitalaria pueda haber optimizado el estado volumétrico de los pacientes antes de su llegada al SU. No obstante, hay que tener en cuenta que entre los 2 grupos evaluados no hubo diferencias en la PVC inicial a la llegada al SU ni tampoco en el tiempo transcurrido hasta la consecución de una PVC ≥ 8 mmHg durante el EGDT. Los distintos aspectos técnicos relacionados con la determinación de la PVC también pueden haber influido en estas cifras³⁸.

Dada la disminución de la mortalidad observada en estudios de gran envergadura^{32,39} en los pacientes con sepsis grave en los que se alcanzan los objetivos hemodinámicos durante el EGDT, nuestros resultados preliminares pueden tener implicaciones importantes en lo que se refiere a los pacientes con sepsis que son trasladados por el SEM. A pesar de estar indicada en casi todos los pacientes, la fluidoterapia extrahospitalaria sólo se administró a un número sorprendentemente escaso de pacientes, lo que sugiere que la identificación mejor de la sepsis en el contexto prehospitalario, así como la aplicación más rigurosa de los protocolos de fluidoterapia, pueden potenciar la reanimación temprana en un número mayor de pacientes. Es importante tener en cuenta que la canulación i.v. y la aplicación de la fluidoterapia en el medio extrahospitalario son medidas factibles que requieren un tiempo mínimo en la fase de asistencial prehospitalaria^{39,40}, a pesar de lo cual en más de la tercera parte de los pacientes que no recibieron fluidoterapia extrahospitalaria en nuestro estudio se había llevado a cabo una canulación i.v. sin éxito. Nuestros resultados preliminares, así como la viabilidad demostrada de esta intervención asistencial en otras cohortes, son argumentos para recomendar la realización de estudios de mayor envergadura respecto a la canulación i.v. extrahospitalaria protocolizada y a la fluidoterapia en pacientes no traumatológicos identificados adecuadamente, al tiempo que se evalúan los parámetros clínicos más relevantes (p. ej., el desarrollo de insuficiencia respiratoria aguda o el fallecimiento).

LIMITACIONES E INVESTIGACIÓN FUTURA

Nuestro estudio ha estado sometido a un cierto número de limitaciones. En primer lugar, las estimaciones de la probabilidad de alcanzar los objetivos correspondientes a la PAM, la PVC y la SvcO₂ durante el EGDT tras la fluidoterapia administrada en el contexto de la reanimación extrahospitalaria se llevaron a cabo a partir de lo observado en una única agencia de SEM municipal y en un único hospital receptor. Las intervencio-

nes extrahospitalarias, los tiempos de traslado y las características de los pacientes correspondientes a nuestro sistema de SEM urbano y con 2 escalones asistenciales pueden no ser extrapolables a otros sistemas SEM^{41,42}. No obstante, el protocolo EGDT (fig. 2) en el que se fundamentaron nuestros resultados se ha aplicado con éxito en muchos SU, aunque sabemos que su grado de cumplimiento muestra variaciones entre los distintos hospitales⁴³. En segundo lugar, no nos fue posible ajustar la gravedad de la enfermedad y otras variables de confusión debido al pequeño tamaño de la muestra. No obstante, es de esperar que los pacientes con una gravedad mayor de la enfermedad necesiten más tiempo para alcanzar los criterios de valoración correspondientes a los objetivos hemodinámicos, en lo que constituye un sesgo de carácter conservador que refuerza la significación de nuestros resultados. De la misma forma, no observamos diferencias en la mortalidad entre los pacientes que recibieron fluidoterapia extrahospitalaria y los que no la recibieron, a pesar de que la potencia estadística de nuestro estudio fue insuficiente para abordar esta cuestión.

En tercer lugar, nuestra hipótesis fue que la administración de un volumen mayor de fluidoterapia extrahospitalaria puede influir en el tiempo que transcurre hasta que se alcanza la PAM objetivo, debido a un proceso de tipo «dosis-respuesta»; sin embargo, no pudimos evaluar esta cuestión debido a que en las hojas de asistencia del SEM no se registró de manera sistemática el volumen de la fluidoterapia administrada. Dado el desconocimiento del volumen de la fluidoterapia extrahospitalaria, no pudimos determinar el efecto beneficioso adicional que acompaña a los volúmenes mayores de fluidoterapia extrahospitalaria, en comparación con el correspondiente a la canulación i.v. como medida única. Son esenciales los estudios futuros para definir el tipo y el volumen idóneos de la fluidoterapia extrahospitalaria, con objeto de determinar la relación causal existente entre la fluidoterapia de reanimación extrahospitalaria y la evolución clínica. Finalmente, en función de lo recogido en los documentos de directrices de las sociedades internacionales, nuestra definición del momento cero como el momento en el que se lleva a cabo la clasificación del paciente en el SU puede no haber sido adecuada en todos los pacientes debido a que algunos de ellos cumplieron los criterios del EGDT en momentos distintos a lo largo de su estancia en el SU³².

CONCLUSIONES

La fase extrahospitalaria es la primera oportunidad para administrar fluidoterapia i.v. a los pacientes en situación crítica y, a pesar de ello, menos de la mitad de los pacientes hospitalizados con sepsis grave recibió fluidoterapia en el contexto de la reanimación extrahospitalaria. En los pacientes con sepsis grave que

fueron trasladados por el SEM observamos en promedio una administración mayor de volumen de fluidoterapia en la primera hora tras la clasificación en el SU, así como un incremento clínicamente relevante —aunque no estadísticamente significativo— en la probabilidad de que los pacientes tratados mediante fluidoterapia extrahospitalaria alcanzaran la PAM objetivo durante las primeras 6 h tras su clasificación en el SU. Estos resultados de generación de hipótesis deben ser interpretados con prudencia como indicativos de la necesidad de la realización de estudios prospectivos de mayor envergadura para evaluar el efecto de la fluidoterapia extrahospitalaria en pacientes identificados de manera apropiada, tanto en lo que se refiere a su proceso asistencial en el SU como en lo relativo a su evolución clínica.

Bibliografía

1. Eisenberg MS, Hallstrom AP, Copass MK, Bergner L, Short F, Pierce J. Treatment of ventricular fibrillation. Emergency medical technician defibrillation and paramedic services. *JAMA*. 1984;251:1723-6.
2. Weaver WD, Eisenberg MS, Martin JS, et al. Myocardial infarction triage and intervention project—phase I: patient characteristics and feasibility of prehospital initiation of thrombolytic therapy. *J Am Coll Cardiol*. 1990;15:925-31.
3. Weaver WD, Cerqueira M, Hallstrom AP, et al. Prehospital-initiated vs hospital-initiated thrombolytic therapy. The Myocardial Infarction Triage and Intervention Trial. *JAMA*. 1993;270:1211-6.
4. Acute myocardial infarction: pre-hospital and in-hospital management. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 1996;17:43-63.
5. Thiele H, Scholz M, Engelmann L, et al. ST-segment recovery and prognosis in patients with ST-elevation myocardial infarction reperfused by prehospital combination fibrinolysis, prehospital initiated facilitated percutaneous coronary intervention, or primary percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2006;98:1132-9.
6. Adams GL, Campbell PT, Adams JM, et al. Effectiveness of prehospital wireless transmission of electrocardiograms to a cardiologist via hand-held device for patients with acute myocardial infarction (from the Timely Intervention in Myocardial Emergency, NorthEast experience [TIME-NE]). *Am J Cardiol*. 2006;98:1160-4.
7. Bjorklund E, Stenstrand U, Lindbeck J, Svensson L, Wallentin L, Lindahl B. Pre-hospital thrombolysis delivered by paramedics is associated with reduced time delay and mortality in ambulance-transported real-life patients with STElevation myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2006;27:1146-52.
8. Brown JP, Mahmud E, Dunford JV, Ben-Yehuda O. Effect of prehospital 12-lead electrocardiogram on activation of the cardiac catheterization laboratory and door-to-balloon time in STEsegment elevation acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2008;101:158-61.
9. Kothari R, Barsan W, Brott T, Broderick J, Ashbrock S. Frequency and accuracy of prehospital diagnosis of acute stroke. *Stroke*. 1995;26:937-41.
10. Kidwell CS, Starkman S, Eckstein M, Weems K, Saver JL. Identifying stroke in the field. Prospective validation of the Los Angeles Pre-hospital Stroke Screen (LAPSS). *Stroke*. 2000;31:71-6.
11. Mosley I, Nicol M, Donnan G, Patrick I, Kerr F, Dewey H. The impact of ambulance practice on acute stroke care. *Stroke*. 2007;38:2765-70.
12. Millin MG, Gullett T, Daya MR. EMS management of acute stroke—out-of-hospital treatment and stroke system development [resource document to NAEMSP position statement]. *Pre-hosp Emerg Care*. 2007;11:318-25.
13. Hartl R, Gerber LM, Iacono L, Ni Q, Lyons K, Ghajar J. Direct transport within an organized state trauma system reduces mortality in patients with severe traumatic brain injury. *J Trauma*. 2006;60:1250-6; discussion 1256.
14. Baez AA, Lane PL, Sorondo B, Giraldez EM. Predictive effect of out-of-hospital time in outcomes of severely injured young adult and elderly patients. *Prehosp Disaster Med*. 2006;21:427-30.
15. Shah CV, Localio AR, Lanken PN, et al. The impact of development of acute lung injury on hospital mortality in critically ill trauma patients. *Crit Care Med*. 2008;36:2309-15.
16. The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. International Stroke Trial Collaborative Group. *Lancet*. 1997;349:1569-81.
17. Ferrer R, Artigas A, Levy MM, et al. Improvement in process of care and outcome after a multicenter severe sepsis educational program in Spain. *JAMA*. 2008;299:2294-303.
18. Shapiro NI, Howell MD, Talmor D, et al. Implementation and outcomes of the Multiple Urgent Sepsis Therapies (MUST) protocol. *Crit Care Med*. 2006;34:1025-32.
19. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 2001;345:1368-77.
20. Strehlow MC, Emond SD, Shapiro NI, Pelletier AJ, Camargo JCA. National study of emergency department visits for sepsis, 1992 to 2001. *Ann Emerg Med*. 2006;48:326-31.
21. Wang HE, Shapiro NI, Angus DC, Yealy DM. National estimates of severe sepsis in United States emergency departments. *Crit Care Med*. 2007;35:1928-36.
22. Mikkelsen ME, Miltiades AN, Gaieski DF, et al. Serum lactate is associated with mortality in severe sepsis independent of organ failure and shock. *Crit Care Med*. 2009;37:1670-7.
23. Rivers E. The outcome of patients presenting to the emergency department with severe sepsis or septic shock. *Crit Care*. 2006;10:154.
24. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest*. 1992;101:1644-55.
25. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med*. 2003;29:530-8.
26. Nguyen HB, Rivers EP, Abrahamian FM, et al. Severe sepsis and septic shock: review of the literature and emergency department management guidelines. *Ann Emerg Med*. 2006;48:28-54.
27. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, et al. Surviving sepsis campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med*. 2004;30:536-55.
28. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. Surviving Sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med*. 2008;36:296-327.
29. Jones AE, Trzeciak S, Kline JA. The Sequential Organ Failure Assessment score for predicting outcome in patients with severe sepsis and evidence of hypoperfusion at the time of emergency department presentation. *Crit Care Med*. 2009;37:1649-54.
30. Vincent JL, Moreno R, Takala J, et al. The SOFA (sepsis-related organ failure assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*. 1996;22:707-10.
31. Harrell FE. Multivariable modeling strategies. In: Harrell FE (ed). *Regression Modeling Strategies with Application to Linear*

- Models, Logistic Regression, and Survival Analysis. New York: Springer, 2001, pp 51-65.
32. Nguyen HB, Corbett SW, Steele R, et al. Implementation of a bundle of quality indicators for the early management of severe sepsis and septic shock is associated with decreased mortality. *Crit Care Med.* 2007;35:1105-12.
 33. Trzeciak S, Dellinger RP, Abate NL, et al. Translating research to clinical practice: a 1-year experience with implementing early goal-directed therapy for septic shock in the emergency department. *Chest.* 2006;129:225-32.
 34. Gao F, Melody T, Daniels DF, Giles S, Fox S. The impact of compliance with 6-hour and 24-hour sepsis bundles on hospital mortality in patients with severe sepsis: a prospective observational study. *Crit Care.* 2005;9:R764-R770.
 35. Jones AE, Aborn LS, Kline JA. Severity of emergency department hypotension predicts adverse hospital outcome. *Shock.* 2004;22:410-4.
 36. Packman MI, Rackow EC. Optimum left heart filling pressure during fluid resuscitation of patients with hypovolemic and septic shock. *Crit Care Med.* 1983;11:165-9.
 37. Vincent JL, Gerlach H. Fluid resuscitation in severe sepsis and septic shock: an evidence-based review. *Crit Care Med.* 2004;32:S451-S454.
 38. Magder S. Invasive intravascular hemodynamic monitoring: technical issues. *Crit Care Clin.* 2007;23:401-14.
 39. Pons PT, Moore EE, Cusick JM, Brunko M, Antuna B, Owens L. Prehospital venous access in an urban paramedic system—a prospective on-scene analysis. *J Trauma.* 1988;28:1460-3.
 40. Carr BG, Brachet T, David G, Duseja R, Branas CC. The time cost of prehospital intubation and intravenous access in trauma patients. *Prehosp Emerg Care.* 2008;12:327-32.
 41. Huemer G, Pernerstorfer T, Mauritz W. Prehospital emergency medicine services in Europe: structure and equipment. *Eur J Emerg Med.* 1994;1:62-8.
 42. Carr BG, Caplan JM, Pryor JP, Branas CC. A meta-analysis of pre-hospital care times for trauma. *Prehosp Emerg Care.* 2006;10:198-206.
 43. Otero RM, Nguyen HB, Huang DT, et al. Early goal-directed therapy in severe sepsis and septic shock revisited: concepts, controversies, and contemporary findings. *Chest.* 2006;130:1579-95.