



Revisión sistemática

Agustín Julián-Jiménez¹
Rocío Lorenzo Álvarez²
Victoria Gutiérrez Bueno³
Miranda Sánchez Trujillo³
Darío Eduardo García⁴

Control precoz del foco de infección en los pacientes atendidos en el servicio de urgencias: una revisión sistemática

¹Servicio de Urgencias, Complejo Hospitalario Universitario de Toledo, IDISCAM, Universidad de Castilla La Mancha, Toledo, España.

²Servicio de Urgencias, Hospital de La Axarquía, Vélez-Málaga, Málaga, España.

³Servicio de Urgencias, Hospital de la Serranía de Ronda, Málaga, España.

⁴Hospital de Alta Complejidad El Cruce, Florencio Varela, Buenos Aires, Argentina.

Article history

Received: 25 February 2024; Revision Requested: 5 April 2024; Revision Received: 5 April 2024;

Accepted: 17 April 2024; Published: 14 May 2024

RESUMEN

Introducción y objetivo. El término control de fuente (o del foco) abarca todas aquellas medidas físicas que pueden usarse para reducir el inóculo y modificar aquellos factores en el medio infeccioso que promueven el crecimiento microbiano o las defensas antimicrobianas extrañas del huésped. El objetivo principal de esta revisión sistemática (RS) es conocer y comparar si la detección y el control precoz del foco (en menos de 6 horas) en pacientes adultos atendidos en los SUH por infección grave o sepsis, en comparación con el no control del foco o el control del foco diferido (más de 12 horas) es más eficaz y seguro (mejora la evolución clínica, mortalidad, complicaciones, estancia hospitalaria o necesidad de ingreso en UCI).

Método. Se realiza una revisión sistemática siguiendo la normativa PRISMA en las bases de datos de PubMed, Web of Science, EMBASE, Lilacs, Cochrane, Epistemonikos, Triptabase y ClinicalTrials.gov desde enero de 2000 hasta 31 de diciembre de 2023 sin restricción de idiomas y utilizando una combinación de términos MESH: "Source Control", "Early Infection OR Bacterial Infection OR Sepsis", "Emergencies OR Emergency OR Emergency Department" y "Adults". Se incluyeron estudios de cohortes observacionales. No se realizaron técnicas de metaanálisis, pero los resultados se compararon narrativamente.

Resultados. Se identificaron un total de 1.658 artículos de los cuales se analizaron finalmente 2 que cumplían los criterios de inclusión y fueron calificados de calidad alta. Los estudios incluidos representan un total de 2.404 pacientes con 678 casos en los que se realizó una intervención para controlar el foco (28,20%). En el primer estudio, la mortalidad a los 28 días fue menor en los pacientes que se sometieron a una intervención

para el control del foco (12,3% frente a un 22,5%; $p < 0,001$), con HR ajustado de 0,538 (IC 95%: 0,389–0,744; $p < 0,001$). En el segundo, se demostró que el tiempo transcurrido desde que el paciente se valora por primera vez y se estabiliza hemodinámicamente, hasta el inicio de la cirugía se asoció con su supervivencia a los 60 días con un OR de 0,31 (IC 95%: 0,19–0,45; $p < 0,0001$). De hecho, por cada hora de retraso se establece un OR ajustado de 0,29 (IC 95%: 0,16–0,47; $p < 0,0001$). De forma que si la intervención se realiza antes de 2 horas a los 60 días el 98% de los pacientes continúan vivos, si se realiza entre la 2–4ª hora se reduce al 78%, si es entre la 4–6ª hora baja al 55%, pero si se realiza con más de 6 horas no habrá supervivientes a los 60 días.

Conclusiones. Esta revisión muestra que el control del foco o fuente realizado tras la evaluación de los pacientes que acuden al SUH disminuye la mortalidad a corto plazo (30–60 días) y que sería recomendable implementar cualquier intervención de control de fuente requerida tan pronto como sea posible, idealmente con carácter precoz (antes de 6 horas).

Palabras clave: Servicios de Urgencias, Infección bacteriana, Sepsis, Control del foco, Precoz

Early source control of infection in patients seen in the emergency department: a systematic review

ABSTRACT

Introduction and objective. The term source (or focus) control encompasses all those physical measures that can be used to reduce the inoculum and modify those factors in the infectious medium that promote microbial growth or foreign antimicrobial defenses of the host. The main objective of this systematic review (SR) is to know and compare whether early detection and control of the focus (in less than 6 hours) in adult patients treated in the ED for severe infection or sepsis, compared to not controlling the focus or delayed focus control

Correspondencia:
Dr. Agustín Julián-Jiménez, MD, PhD.
Servicio de Urgencias-Coordinador de Docencia, Formación, Investigación y Calidad.
Complejo Hospitalario Universitario de Toledo,
Avda. Río Guadiana s/n. C.P.: 45.071. Toledo, España.
E-mail: agustinj@sescam.jccm.es

(more than 12 hours) is more effective and safer (improves clinical evolution, mortality, complications, hospital stay or need for ICU admission).

Method. A systematic review is carried out following the PRISMA regulations in the databases of PubMed, Web of Science, EMBASE, Lilacs, Cochrane, Epistemonikos, Tripdatabase and ClinicalTrials.gov from January 2000 to December 31, 2023 without language restrictions and using a combination of MESH terms: "Source Control", "Early" "Infection OR Bacterial Infection OR Sepsis", "Emergencies OR Emergency OR Emergency Department" and "Adults". Observational cohort studies were included. No meta-analysis techniques were performed, but results were compared narratively.

Results. A total of 1,658 articles were identified, of which 2 that met the inclusion criteria and were classified as high quality were finally analyzed. The included studies represent a total of 2,404 patients with 678 cases in which an intervention was performed to control the focus (28.20%). In the first study, 28-day mortality was lower in patients who underwent an intervention to control the focus (12.3% vs. 22.5%; $P < 0.001$), with an adjusted HR of 0.538 (95% CI: 0.389-0.744; $P < 0.001$). In the second, it was demonstrated that the time elapsed from when the patient was evaluated for the first time and was hemodynamically stabilized, until the start of surgery was associated with his survival at 60 days with an OR of 0.31 (95% CI: 0.19-0.45; $P < 0.0001$). In fact, for each hour of delay an adjusted OR of 0.29 (95% CI: 0.16-0.47; $P < 0.0001$) is established. So if the intervention is performed before 2 hours at 60 days, 98% of the patients are still alive, if it is performed between 2-4 hours it is reduced to 78%, if it is between 4-6 hours it drops to 55%, but if it is done for more than 6 hours there will be no survivors at 60 days.

Conclusions. This review shows that source control carried out after the evaluation of patients attending the ED reduces short-term mortality (30-60 days) and that it would be advisable to implement any required source control intervention as soon as possible, ideally early (within 6 hours).

Keywords: Emergency Department, Bacterial Infection, Sepsis, Source control, Early

INTRODUCCIÓN

La atención de pacientes con sospecha de un proceso infeccioso en los servicios de urgencias hospitalarios (SUH) se ha incrementado significativamente en las últimas décadas hasta suponer, al menos, el 15%-35% de todas las atenciones diarias en estas áreas asistenciales en España y en Latinoamérica [1-3]. Asimismo, la gravedad de su presentación clínica y la mortalidad tanto intrahospitalaria como a corto plazo (30 días), también han aumentado en los últimos años, sobre todo en los pacientes que cumplen criterios de sepsis, presentan comorbilidades relevantes, inmunodeprimidos, ancianos, con bacteriemia significativa confirmada desde el SUH y aquellos con un foco o colección infecciosa susceptible de ser drenado (abscesos, fluidos o focos localizados), desbridado (tejido necrótico) o eliminado (dispositivos potencialmente infectados) [1,2,4-7].

La administración precoz y adecuada del tratamiento antibiótico y la toma inmediata de otras decisiones diagnóstico-terapéuticas (solicitar pruebas complementarias, obtener hemocultivos y otras muestras microbiológicas, intensidad del soporte hemodinámico, necesidad de ingreso, etc.), así como específicamente el drenaje de un absceso o foco local de infección, el desbridamiento del tejido necrótico infectado, la eliminación de un dispositivo potencialmente infectado, o el control definitivo de una fuente de contaminación microbiana en curso, repercuten directamente en la supervivencia de los enfermos con infección bacteriana grave [3,6,7,11].

La sepsis y la infección bacteriana grave son claros ejemplos de enfermedad "tiempo-dependiente". El SUH representa uno de los eslabones clave donde se establece la sospecha y el diagnóstico y se inicia el tratamiento guiado por objetivos ("paquetes de medidas en el momento de reconocimiento"), lo que determinará la evolución y el pronóstico del paciente en función de la rapidez de estas actuaciones [1-3]. Pero, hoy en día, además de las cinco medidas establecidas por las guías internacionales a realizar lo antes posible en el SUH (medir lactato, obtener hemocultivos, administrar antibióticos de amplio espectro, fluidoterapia y vasopresores de forma precoz)[2,12], debe de realizarse una evaluación exhaustiva para determinar si existe un foco infeccioso concreto susceptible de ser identificado y controlado [1-3].

El término control de fuente (o del foco) abarca todas aquellas medidas físicas que pueden usarse para reducir el inóculo y modificar aquellos factores en el medio infeccioso que promueven el crecimiento microbiano o las defensas antimicrobianas extrañas del huésped [6,11]. El control del foco puede incluir el drenaje de un absceso, el desbridamiento del tejido necrótico infectado, la extracción de un dispositivo potencialmente infectado o el control definitivo de una fuente de contaminación microbiana en curso [6,7]. Los focos de infección fácilmente tratables para el control de la fuente incluyen abscesos intraabdominales, perforación gastrointestinal, intestino isquémico o vólvulo, colangitis, colecistitis, pielonefritis asociada con obstrucción o absceso, infección necrosante de tejidos blandos, otras infecciones del espacio profundo (por ejemplo: empiema o artritis séptica) e infecciones por dispositivos implantados [6,7,13-18].

La identificación y control del foco debería lograrse lo antes posible después de la reanimación inicial [2,3,6,7,12-14,19-21]. En relación al tiempo para realizar el control del foco, no existen datos suficientes para establecer una recomendación concluyente, sugiriéndose el control entre las 6 y 12 horas tras el diagnóstico [2,3,6]. En la actualidad, que no se recomiende un control más precoz (en menos de 3 o 6 horas) puede deberse al número limitado de pacientes incluidos en los estudios y a la heterogeneidad de las intervenciones aplicadas, por lo que se puede deducir que cualquier intervención para el control del foco debe realizarse tan pronto como sea posible, ya que se asocia con una mayor supervivencia de enfermos críticos confirmada en estudios observacionales y aleatorizados [2,3,6,7,17-19,22-27].

En general, se debe buscar la opción menos invasiva que pudiera lograr un control efectivo de la fuente [2,6,13]. Las guías de la *Surviving Sepsis Campaign* de 2021 incluyen, dentro de sus recomendaciones de mejores prácticas, sospechar e identificar rápidamente, así como confirmar o descartar un diagnóstico anatómico específico de infección que requiera control de la fuente de forma inmediata e implementar cualquier intervención de control del foco indicada tan pronto como sea logísticamente posible según el centro [2].

El objetivo principal de esta revisión sistemática (RS) es conocer y comparar si la detección y el control precoz del foco (en menos de 6 horas) en pacientes adultos atendidos en los SUH por infección grave o sepsis, en comparación con el no control del foco o el control del foco diferido (más de 12 horas) es más eficaz y seguro (mejora la evolución clínica, mortalidad, complicaciones, estancia hospitalaria o necesidad de ingreso en UCI).

MÉTODOS

Se realizó una revisión sistemática (RS) con base en lo establecido por la lista declaración *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) [28]. El protocolo de la revisión ha sido registrado en PROSPERO (ID-497374).

Pregunta PICO. La pregunta de investigación se formuló siguiendo las recomendaciones del formato PICO (Población/paciente, Intervención, Comparador y Outcomes/desenlaces). Nuestra pregunta fue: "En pacientes adultos atendidos en el SUH con sospecha de presentar infección bacteriana-sepsis (P), ¿la detección y el control precoz del foco (menos de 6 horas) (I) en comparación con el no control del foco o control del foco diferido (más de 12 horas) (C) es más seguro y eficaz, de forma que puede mejorar la evolución clínica (sin progresar a shock séptico), mortalidad, complicaciones, estancia hospitalaria, necesidad de ingreso en Medicina Intensiva (O)?

Estrategia de búsqueda y criterios de selección. Se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos de PubMed, Web of Science, EMBASE, Lilacs, Cochrane, Epistemonikos, Tripdatabase y ClinicalTrials.gov dirigida a localizar artículos que evaluaran y compararan la eficacia y seguridad de realizar un control del foco infeccioso precoz (entendido como en menos de 6 horas) en comparación con no hacerlo o hacerlo de forma diferida en pacientes adultos atendidos en los SUH.

La estrategia de búsqueda inicial combinó los términos MeSH (*Source Control*) AND (*Infection OR Bacterial Infection OR Sepsis*) de forma inicial en todas las bases de datos sin restricciones de idioma desde 1 de enero de 2000 hasta el 31 de diciembre de 2023. En un segundo paso, se incluyeron los términos (*Emergencies OR Emergency OR Emergency Department*) y, tercero los términos (*Adults*) AND (*Early*). Siendo las estrategias de búsquedas secundarias: (*Emergency OR Emergencies OR Emergency department*) AND (*Source Control*) AND (*Early*) AND (*Infection OR Bacterial Infection OR Sepsis*)

y (*Emergency OR Emergencies OR Emergency Department*) AND (*Source Control*) AND (*Infection OR Bacterial Infection OR Sepsis*) AND (*Early*) AND (*adults*).

Finalmente, en todas las secuencias de búsqueda se priorizó la inclusión de RS, RS-metaanálisis, estudios clínicos aleatorizados (ECA) y estudios de cohortes.

Criterios de inclusión y exclusión.

Criterios de Inclusión:

- Pacientes adultos (mayores de 14 años) atendidos en el SUH con la sospecha o confirmación de un proceso infeccioso (con o sin criterios de sepsis) originado en la comunidad.
 - La valoración clínica, la extracción de las muestras para la analítica, así como de los hemocultivos y otros estudios complementarios y microbiológicos se debe haber hecho en la primera atención del paciente en el ámbito del SUH.
- La búsqueda e identificación del foco, así como indicación de actuación precoz sobre el mismo o su resolución debe ser hecha en el SUH.
- Los estudios proporcionaban una descripción de los grupos de pacientes con y sin intervención sobre el foco, así como de las variables demográficas, epidemiológicas, clínicas, etc.

Criterios de exclusión:

- Pacientes en edad pediátrica (≤ 14 años) o pacientes mixtos (pediátricos y adultos).
- Pacientes atendidos o valorados en otros servicios y entornos (Medicina Intensiva-Críticos, postquirúrgicos, hospitalización, Atención Primaria) o en un entorno distinto al SUH o en entornos mixtos (SUH más otros servicios).
- Posible origen nosocomial del proceso infeccioso.
- Artículos con baja potencia o muestra considerada limitada (escaso número de episodios de infección bacteriana con resolución del foco).
- Estudios de casos y controles, revisiones narrativas, informes de casos, editoriales, comentarios o puntos de vista, cartas al director, resúmenes de reuniones o congresos, presentaciones de carteles/posters, etc.

Extracción de datos y análisis de la calidad. La selección de los artículos se determinó utilizando las fases del método PRISMA [28]: 1.- Identificación, 2.- Cribado, 3.- Elegibilidad (idoneidad) y, 4.- Inclusión definitiva de artículos en la revisión.

De cada estudio incluido se buscó y se extrajo la siguiente información: primer autor; año publicación; país; tamaño de la muestra; tipo y características de diseño del estudio; edad media (o mediana) en años y sexo (% de hombres/mujeres); tipo paciente/proceso/foco o fuente de infección; técnica o método de resolución del foco empleados; tiempo de inicio de las intervenciones para el control; desenlaces analizados, resultados obtenidos (fundamentalmente supervivencia a corto y medio plazo), otras observaciones y conclusiones aportadas por los autores.

Todos estos datos se compararon por tablas (al no realizarse técnicas de síntesis en este artículo).

En el caso de ausencia de ciertos datos relevantes analizados en alguno de los estudios, se intentó contactar con los autores principales para facilitar los datos no publicados o no accesibles. En estos casos, si se recibió respuesta y el dato, se incluyeron. Pero, si no se consiguieron por no existir o no haber respuesta, se excluyó dicho estudio del análisis concreto para el que no se hubiera recuperado la información.

En la fase de elegibilidad cuatro revisores (RLA, MST, VGB y AJJ) realizaron la lectura completa del texto de los artículos y los evaluaron de forma independiente y, posteriormente, extrajeron los datos. En caso de desacuerdo, se discutió con un quinto revisor (DEG) y se llegó a un consenso unánime.

Para valorar la calidad del método empleado y el riesgo de sesgos de los posibles artículos finalmente incluidos se eligieron distintas herramientas según el tipo de artículo incluido. Para estudios de cohortes incluidos en esta RS se utilizó la *Newcastle-Ottawa Scale* (NOS) [29] (valorada individualmente por dos revisores y consensuando las decisiones). Los criterios para la evaluación cualitativa comprendieron tres *ítems* principales: selección de muestra, comparabilidad y exposición. Cada uno de estos *ítems* tenía preguntas con opciones y podría recibir 1 o 2 puntos (estrellas*) si se cumplían los criterios. Los estudios con puntuaciones totales de 1-3, 4-6 y 7-9 se definieron como de baja calidad metodológica (alto riesgo de sesgos), media y alta calidad (bajo riesgo de sesgos), respectivamente [29].

En el caso de incluir alguna de las RS y metanálisis analizadas en la fase de elegibilidad se utilizaría la herramienta AMSTAR 2 (*A MeaSurement Tool to Assess Systematic Reviews*) [30] para la evaluación del riesgo de sesgos y la calidad.

No se realizó transformación de los datos ni se abordó el sesgo de publicación.

Finalmente, no se realizaron técnicas de metaanálisis, pero los resultados se compararon narrativamente y se estimaron las medias de los desenlaces críticos.

RESULTADOS

Selección de estudios. El diagrama de flujo de la búsqueda bibliográfica y selección definitiva de los artículos a incluir se muestra en la Figura 1, de acuerdo a las fases del método PRISMA [28]: 1.-Identificación, 2.-Cribado, 3.-Elegibilidad (idoneidad) y, 4.-Inclusión definitiva de artículos en la revisión.

Se identificaron inicialmente 1.658 artículos en las bases de datos seleccionadas. Una vez eliminados los duplicados y tras leer título y resumen, se decidió declarar elegibles a 35 artículos de los que, tras leer el texto completamente, finalmente se incluyeron por unanimidad dos estudios de cohortes no aleatorizados en esta RS [14,22]. Mientras que ocho se descartaron por el tipo de estudio (revisiones narrativas, documentos de consenso o de expertos, etc.) [33-40], uno por incluir niños[41], cuatro por desarrollarse en entornos distintos al SUH (prehospitalario o medicina intensiva)[42-45] y los otros veinte

porque no respondían directamente a la pregunta PICO de esta revisión[46-65].

Características de los estudios incluidos. En la tabla 1 se muestran las características de los 2 artículos de cohortes incluidos en esta revisión, finalmente en un idioma (inglés) [14,22] que fueron publicados en el 2014 [14] y en el 2019 [22].

Ambos estudios se desarrollaron en países asiáticos [14,22], uno en Japón [14] y el otro en Corea del Sur [22].

En total se han incluido 2404 pacientes con 678 casos en los que se realizó una intervención para controlar el foco o fuente de infección (23,3% de los casos en el estudio de Azuhata et al [14] y en el 100% de casos en el de Kim et al [22]). Las poblaciones de ambos estudios fueron heterogéneas ya que presentaron un porcentaje de procesos infecciosos y técnicas empleadas para la resolución del foco muy distintas. Así, en el caso del trabajo de Azuhata et al [14] se realizó en todos los casos una intervención quirúrgica tras la estabilización hemodinámica del paciente donde en el 100% de los casos se trataba de una perforación gastrointestinal (estómago, duodeno, intestino delgado, colon o recto). Mientras que en el estudio de Kim et al [22], los focos fueron tracto respiratorio (24,9%) como el sitio de infección más común, seguido del tracto urinario (18,8%) y el tracto gastrointestinal (13,0%). En este estudio, los tipos de control de la fuente consistieron en drenaje percutáneo (57,4%), cirugía de emergencia (19,7%), intervención endoscópica (14,9%), extracción del dispositivo infectado (6,1%) y otros (1,9%).

Asimismo, ambos fueron prospectivos, uno multicéntrico (11 SUH) [22] y el otro unicéntrico [14], todos los pacientes eran adultos con una edad media desde 66 (DE 14) años [14] hasta mediana de 70 (60-78) años [22] y la proporción de hombres fue muy similar (57 frente a 58%) [14,22].

Los dos estudios se elaboraron en pacientes con fiebre y/o sospecha de infección bacteriana con criterios de sepsis y shock séptico según la segunda conferencia internacional (Sepsis 2) [31] el de Azuhata et al [14] y según la tercera conferencia (Sepsis-3) [32] en el de Kim et al [22].

En la tabla 2 se muestra la evaluación de la calidad de los estudios de cohortes incluidos y de sus riesgos de sesgos según la escala NOS. Ambos fueron calificados de calidad alta con 7 puntos (bajo riesgo de sesgos) [14,22].

Desenlaces analizados y resultados obtenidos. En el estudio de Azuhata et al [14] se demostró que el tiempo transcurrido desde que el paciente se valora por primera vez en el SUH y se estabiliza hemodinámicamente, hasta el inicio de la cirugía (horas) se asoció significativamente con su supervivencia a los 60 días con un OR (*Odds Ratio*) de 0,31 (IC 95%: 0,19-0,45; $p<0,0001$). De hecho, por cada hora de retraso se establece un OR ajustado de 0,29 (IC 95%: 0,16-0,47; $p<0,0001$). De forma que si la intervención se realiza antes de 2 horas a los 60 días el 98% de los pacientes continúan vivos, si se realiza entre la 2-4ª horas se reduce al 78%, si es entre la 4-6ª hora baja al 55%, pero si se realiza con más de 6 horas no habrá supervivientes a los 60 días.

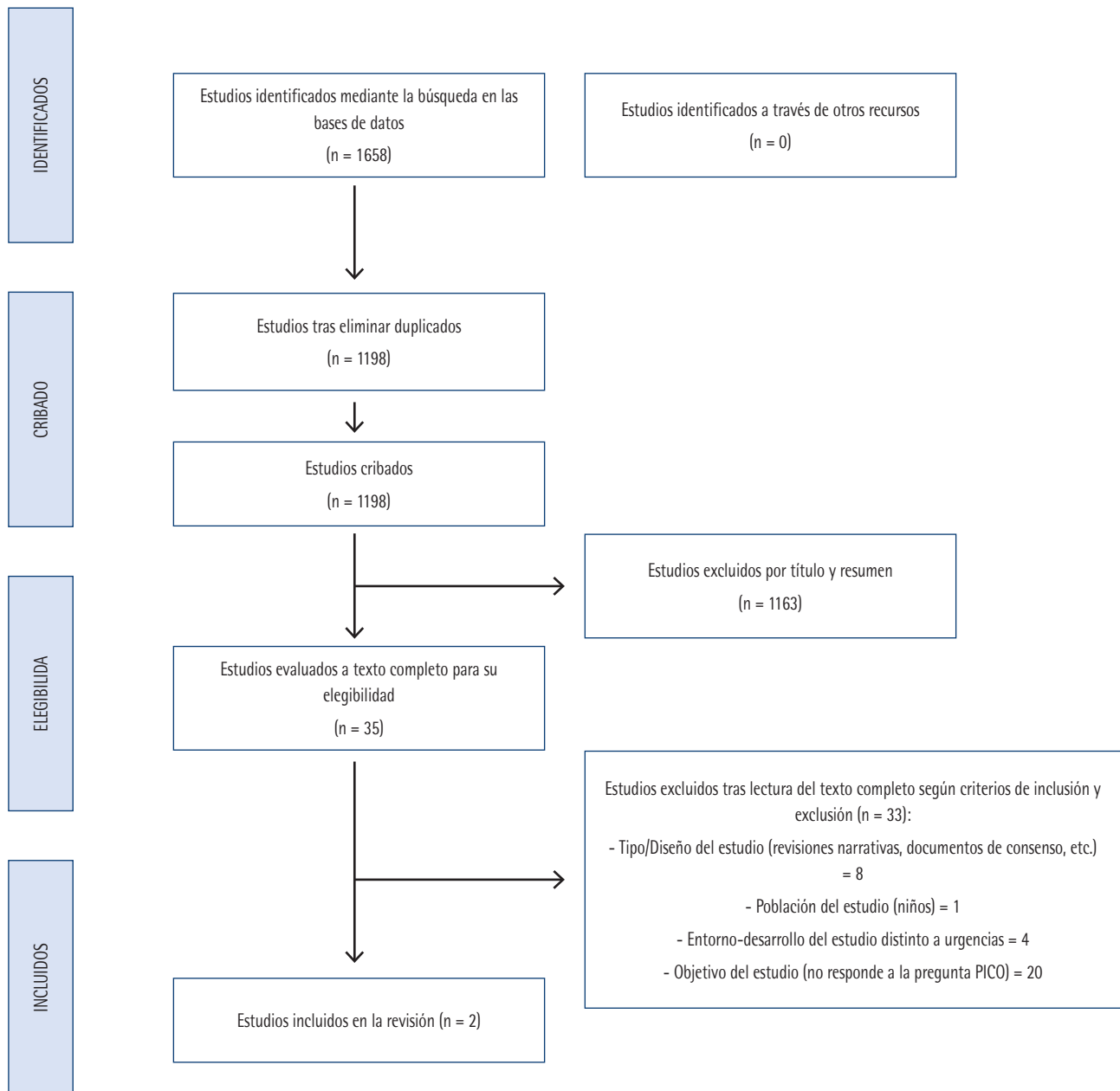


Figura 1 Diagrama de flujo de la inclusión de casos

Por su parte, en el estudio de Kim et al [22] se demostró que la mortalidad a los 28 días fue significativamente menor en los pacientes que se sometieron a una intervención o técnica para el control del foco o fuente indicada en el SUH (12,3% frente a un 22,5%; $p < 0,001$), con HR (*Hazard Ratio*) ajustado de 0,538 (IC 95%: 0,389-0,744; $p < 0,001$). Pero, contrariamente, no se confirmaron diferencias significativas en la mortalidad a los 28 días en relación entre el tiempo de control del fo-

co (precoz en < 6 horas, entre 6-12 horas y mayor a 12 horas). Así, en el análisis multivariable, el control de fuente realizado después de 6 horas y de 12 horas obtuvo una HR ajustada de 1,309 (IC 95%: 0,612-2,797; $p = 0,488$ y HR ajustado de 1,344 (IC 95%: 0,612-2,951; $p = 0,462$), respectivamente. En el subgrupo de pacientes que se sometieron a drenaje con catéter percutáneo (la medida de control más frecuente utilizada en este estudio en el 57,4% de todos los pacientes) tampoco el

Tabla 1 Características de los estudios incluidos en la revisión

Autores Año País [Referencia]	n (tamaño de la muestra)	Diseño del estudio	edad (años) Sexo: Hombres (%)	Tipo de: paciente/ proceso/ foco / control	Tiempo medio hasta inicio de cirugía o técnicas para el control del foco	Desenlace/s analizado/s	Resultados obtenidos	Comentarios / Observaciones de los autores
Azuhata et al. Japón 2014 [14]	154	Observacional Prospectivo Unicéntrico	Media 66 (DE: 14) 57%	Pacientes con perforación gastrointestinal con shock séptico asociado*	3,1 (DE 1,5) horas	1.- tiempo desde el diagnóstico hasta el inicio de la cirugía y resultado a los 60 días (superviviente o no) 2.- Determinar la relación con la supervivencia del paciente por cada retraso de 2 horas en el inicio de la cirugía	1.- OR: 0,31 (IC 95%: 0,19-0,45, p<0,0001) Por cada hora de retraso: OR ajustado 0,29 (IC 95%: 0,16-0,47, p<0,0001) Supervivencia a los 60 días: 98 % si inicio en < 2 horas 78 % si inicio entre las 2-4 horas 55 % si inicio entre las 4-6 horas 0 % para > 6 horas hasta el inicio	Para los pacientes con perforación intestinal y shock séptico, junto con la estabilización hemodinámica y la administración de antibioterapia de amplio espectro, el tiempo de inicio de la cirugía es un factor crítico para la supervivencia del paciente y siempre se debe realizar antes de 6 horas
Kim et al. Corea del Sur 2019 [22]	2250	Observacional Prospectivo Multicéntrico (11 SUH)	Mediana 70 (RIC 60-78) 58%	Pacientes con infección sospechada o confirmada y evidencia de hipotensión o hipoperfusión refractaria**	13,3 (RIC 5,9-37) horas	1.- Determinar la relación entre control o no de la fuente y supervivencia a los 28 días. 2.- Determinar relación entre el tiempo hasta control del foco (desde el momento de triaje en el SUH) y la mortalidad a 28 días. 3.- Los resultados secundarios fueron la tasa de ingreso a la UCI, la duración de la estancia en la UCI y el hospital, la aplicación y duración del uso de ventiladores mecánicos y la duración de la estancia en la UCI.	1.- HR: 0,538 (IC 95%: 0,389-0,744; p<0,001) Mortalidad a 28 días del 12,3% en los que si hubo control de fuente frente a 22,5% en los que no se hizo (p<0,001) 2.- Supervivencia a los 28 días: No hubo diferencias significativas entre los grupos de control del foco < 6 horas, entre 6-12 horas y > 12 horas. 3.- Hubo diferencias en la tasa de VMNI, estancia en UCI	Los pacientes con shock séptico que acudieron al servicio de urgencias y que se sometieron a control de fuente mostraron mejores resultados que aquellos que no lo hicieron. No se pudo demostrar que el desempeño del control rápido de la fuente redujera la mortalidad a los 28 días en pacientes con shock séptico. Se requieren más estudios para determinar el impacto del control rápido de la fuente en la sepsis y el shock séptico.

n: número; DE: desviación estándar de la media; RIC: rango intercuartílico; IC 95%: intervalo de confianza al 95%; SUH: servicio de urgencias hospitalario; UCI: unidad de cuidados intensivos.

*: los criterios de registro para la inscripción fueron: 1) tener 18 años de edad con perforación gastrointestinal (estómago, duodeno, intestino delgado, colon o recto); 2) complicado por shock; 3) reanimación inicial realizada en el servicio de urgencias según protocolo; 4) resección completa de un tracto intestinal necrótico e irrigación/drenaje para peritonitis; y 5) cuidados intensivos postoperatorios en la UCI. La definición de shock estuvo de acuerdo con la de Sepsis-2 [31]: cumplimiento de dos de cuatro criterios para el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) y presión arterial sistólica no superior a 90 mm Hg (después de una prueba de líquido cristalino de 20 a 30 ml por kg de peso corporal durante un periodo de 30 minutos) o una concentración de lactato en sangre de 4 mmol/L

** : Los tipos de control de la fuente consistieron en cirugía de emergencia, drenaje percutáneo, intervención endoscópica, extracción del dispositivo infectado y otros. El tracto respiratorio (24,9%) fue el sitio de infección más común, seguido del tracto urinario (18,8%) y el tracto gastrointestinal (13,0%).

control de la fuente realizado después de 6 horas y 12 horas se asoció con la mortalidad a los 28 días con HR ajustado de 1,085 (IC 95%: 0,479-2,455; p=0,845) y HR de 1,040 (IC 95%: 0,437-2,471; p=0,930, respectivamente.

DISCUSIÓN

Esta revisión sistemática ha evaluado si la detección y el control precoz del foco (en menos de 6 horas) en pacientes adultos atendidos en los SUH por infección grave o sepsis, en comparación con el no control del foco o el control del foco diferido, es más eficaz y seguro. Es decir, si mejora la evolución clínica, disminuye la mortalidad a los 28 y 60 días, aparecen menos complicaciones, disminuye la estancia hospitalaria o la necesidad de ingreso en UCI, entre otros indicadores evolutivos. Todo ello, considerando de forma global todos los pacientes e independientemente del tipo de proceso infeccioso que la hubiera originado y de la intervención realizada. El control del foco puede incluir el drenaje de un absceso, una intervención quirúrgica urgente ante una perforación gastrointestinal, intestino isquémico o vólvulo, colangitis, colecistitis, pielonefritis

asociada con obstrucción o absceso renal, el desbridamiento del tejido necrótico infectado de piel y tejidos blandos, drenaje de otras infecciones del espacio profundo (por ejemplo: empiema o artritis séptica) o la extracción de un dispositivo implantado potencialmente infectado o el control definitivo de una fuente de contaminación microbiana en curso [6,7,13-18].

Además, de forma secundaria se ha evaluado el riesgo relativo acumulado de mortalidad por cada unidad de tiempo (una o dos horas) de retraso o demora para realizar la intervención sobre el foco desde que el paciente llega al SUH y es evaluado por primera vez en el triaje.

Los resultados encontrados y conclusiones nos indican la necesidad de adoptar medidas en la práctica clínica en este sentido [1-3,12,13,65].

En el estudio de Kim et al [22] se muestra que en los pacientes que se sometieron a una intervención o técnica para el control del foco o fuente indicada en el SUH, la mortalidad a los 28 días fue significativamente menor (12,3% frente a un 22,5%; p<0,001) con HR (*Hazard Ratio*) ajustado de 0,538 (IC 95%:0,389-0,744; p<0,001). Del mismo modo, estos resultados

Tabla 2 Calidad de los estudios incluidos con la valoración de la escala Newcastle-Ottawa

Estudio	A.- Selección de la muestras o de las cohortes				B.- Comparabilidad de cohortes sobre la base del diseño o análisis		C.- Desenlace/ resultados			Puntuación Total (riesgo de sesgo)
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	
Azuhata et al. Japón 2014 [14]	*	*	*	-	*	*	*	*	-	7 (bajo)
Kim et al. Corea del Sur 2019 [22]	*	*	*	*	*	-	*	*	-	7 (bajo)

NOS-E: Escala Newcastle-Ottawa para la valoración calidad de los estudios de cohortes incluidos en la revisión

(Wells G, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. URL: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp

refuerzan o corroboran los encontrados y publicados en otras áreas asistenciales, fundamentalmente en los ingresados en las unidades de cuidados intensivos [42-45], pacientes pediátricos [41] o valorados en emergencias extrahospitalarias [43]. Pero, más allá de los resultados de una variable individual, también cuando se valoran los resultados evolutivos dentro de los conseguidos por un paquete de medidas implementadas ("bundle de reconocimiento o inicial") tras la primera valoración del paciente en el SUH [66,67], las distintas intervenciones para el control del foco infeccioso se constituyen como una recomendación clara y necesaria junto con la estabilización hemodinámica (fluidoterapia y vasopresores) y la administración de la antibioterapia adecuada y precoz [1-3,11,33-40,68-70].

En relación con los resultados de mortalidad en función del tiempo hasta que se inicia el control del foco (precoz en menos de 6 horas, entre 6 y 12 horas o más de 12 horas) en el estudio de Kim et al [22] no se encontraron diferencias significativas, ni globalmente en toda la muestra ni en el subgrupo de pacientes que se sometieron a drenaje con catéter percutáneo (la medida de control más utilizada en este estudio en el 57,4% de las ocasiones). Pero, en el estudio de Azuhata et al [14] se demostró que el tiempo transcurrido desde que el paciente se valora por primera vez en el SUH en el triaje y se estabiliza hemodinámicamente hasta el inicio de la cirugía (horas) se asocia significativamente con la supervivencia de los pacientes a los 60 días. Incluso, se concluye que por cada hora de retraso se aumenta la probabilidad de morir del paciente exponencialmente. De forma que si la intervención se realiza antes de 2 horas a los 60 días el 98% de los pacientes continuarán estando vivos, si se realiza entre la 2ª y 4ª horas la supervivencia se reduce al 78%, si es entre la 4-6ª hora baja al 55% y, finalmente, si se realiza con más de 6 horas de retraso no habrá supervivientes entre estos enfermos a los 60 días.

Probablemente, estas diferencias entre ambos estudios a la hora de concluir la influencia temporal o no en el pronóstico vital del paciente, se deban a la heterogeneidad de los procesos entre ambos estudios y a que en el estudio de Azuhata et al [14] se realiza el control del foco en todos los casos con una intervención quirúrgica tras la estabilización hemodinámica del paciente, mientras que el estudio de Kim et al [22] los focos fueron variados (tracto respiratorio, tracto urinario y tracto gastrointestinal) con realización de diferentes técnicas para el control del foco que sólo se realizó en el 23,3% de los casos (drenaje percutáneo, cirugía de emergencia, intervención endoscópica, extracción del dispositivo infectado u otros).

Aunque se han publicado otras RS y metaanálisis previos sobre la eficacia y necesidad de realizar el control del foco en las seis primeras horas desde su identificación [34-40], ninguna RS-metaanálisis ha evaluado sus resultados en pacientes del SUH desde el año 2000.

En esta RS la evidencia científica que reflejan ambos estudios es limitada por la muestra, sus resultados se muestran coherentes con las recomendaciones internacionales de las Sociedades Científicas implicadas en la atención de estos pacientes [1-3,13,65,70].

En este escenario, las guías internacionales más recientes (*Surviving Sepsis Campaign de 2021*) [2], para adultos con sepsis o shock séptico recomiendan identificar rápidamente el foco o proceso infeccioso e incluir o excluir un diagnóstico anatómico específico de infección que requiera control de fuente emergente, así como implementar cualquier intervención de control del foco requerida tan pronto como sea médica y logísticamente posible (a modo de "Declaración de mejores prácticas") [2,3,12].

De ahí, que esta revisión trata de enfatizar la importancia

de estos resultados para indicar la necesidad de la identificación y resolución precoz del foco, tal y como se recomienda en los servicios de medicina crítica o en pacientes hospitalizados.

Por todo ello, se puede recomendar para los pacientes que acuden al SUH con distintos procesos infecciosos susceptibles de resolución, como pudieran ser abscesos intraabdominales, perforación gastrointestinal, intestino isquémico o vólvulo, colangitis, colecistitis, pielonefritis asociada con obstrucción o absceso, infección necrosante de tejidos blandos, otras infecciones del espacio profundo (empiema o artritis séptica) e infecciones por dispositivos implantados [6,7,13-18,68,70], que estos se identifiquen y se inicie la intervención para su control, lo antes posible y siempre antes de 6 horas desde que el paciente haya sido evaluado en el SUH. Dicha recomendación se uniría a las cinco medidas establecidas por la guías internacionales a realizar lo antes posible en el SUH (medir lactato, obtener hemocultivos, administrar antibióticos de amplio espectro, fluidoterapia y vasopresores de forma precoz) [2,12,13], debe de realizarse una evaluación exhaustiva para determinar si existe un foco infeccioso concreto susceptible de ser identificado y controlado [1-3].

Esta RS tiene distintas limitaciones que debemos señalar. La principal limitación del proceso de elaboración de esta RS ha sido encontrar artículos que cumplieran los criterios de inclusión y, especialmente, que fueran exclusivos de pacientes adultos y solo atendidos en los SUH. De hecho, se encontraron muchos en la fase de cribado y de elegibilidad cuyo objetivo eran valorar la eficacia de la realización del control precoz del foco, pero, desarrollados en otros entornos asistenciales. Por ello, aunque somos conscientes que este hecho representa una limitación del trabajo y que hay que tener en cuenta para la interpretación y consideración de los resultados y las conclusiones en cada paciente y proceso, desgraciadamente no hay datos suficientes para poder hacer un análisis específico según el proceso/foco infeccioso de origen. Aunque, desde un punto de vista positivo, en el estudio de Kim et al [22] los focos fueron diversos (respiratorio 24,9%, urinario 18,8% y gastrointestinal-abdominal en el 13%) y, además, representan a los tres procesos/focos más frecuentes que originan situaciones de sepsis y shock séptico en los SUH. Por ello, aunque no se puede hacer un análisis detallado y comparativo (metaanálisis) de cada proceso, si podemos interpretar que el control del foco (por los datos de esta RS y los artículos de otros entornos como hospitalización médica y quirúrgica o medicina intensiva) [1-3,13,65,70] se pueden trasladar e implementar de forma general para los distintos procesos/focos y pacientes que acuden a los SUH.

Otra limitación a tener en cuenta de esta revisión es que el sesgo de publicación no ha sido contemplado.

Por otro lado, no se encontraron problemas ni supusieron dificultades las distintas bases de datos, ni el idioma (inglés).

Por último, los autores quieren resaltar la necesidad e importancia de elaborar estudios desde los SUH con pacientes que acuden a ellos con distintos procesos infecciosos comunitarios (del tracto respiratorio, urinario, abdominal, de piel y partes

blandas, etc.) que evalúen la eficacia y seguridad de las intervenciones destinadas a controlar el foco o la fuente, tanto en pacientes que ya cumplen criterios de sepsis-shock séptico a su llegada al SUH, como en aquellos atendidos con una infección grave (con bacteriemia acompañante, comorbilidad importante, neutropenia o inmunodepresión, diabéticos, etc.) [2,3,12]. Se necesitan trabajos de investigación del momento óptimo y el método de control de la fuente en pacientes con infección grave, sepsis y shock séptico que son valorados en los SUH.

Como conclusiones, debemos resaltar que aunque no existe un consenso ni evidencia suficiente en relación al tiempo en el que se debe realizar el abordaje del foco, la evaluación exhaustiva para determinar si existe un foco infeccioso susceptible de ser identificado y el proceder a su control, sin duda debe incorporarse al denominado "paquetes de medidas en el momento de reconocimiento" en los SUH. Esta revisión muestra que el control del foco o fuente realizado tras la evaluación de los pacientes que acuden al SUH disminuye la mortalidad a corto plazo (30-60 días) y que sería recomendable implementar cualquier intervención de control de fuente requerida tan pronto como sea posible, idealmente con carácter precoz (antes de 6 horas).

CONFLICTO DE INTERESES

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

- AJJ ha participado en reuniones científicas organizadas por Bayer, Sanofi, Boehringer, Esteve, GSK, Lilly, MSD, Pfizer, Tedec Meiji, Roche Diagnostics, Thermo Fisher Scientific, B.R.A.H.M.S. AG, ViroGates y Biomerieux.
- RLA; VGB, MST y DEG declaran la no existencia de conflictos de intereses.

FINANCIACIÓN

Este manuscrito no ha recibido ninguna financiación por parte de ningún organismo ni público ni privado.

REFERENCIAS

1. Julián-Jiménez A, Supino M, López Tapia JD, Ulloa González C, Vargas Téllez LE, González del Castillo J, et al. Puntos clave y controversias sobre la sepsis en los servicios de urgencias: propuestas de mejora para Latinoamérica. *Emergencias* 2019;31:123-135. PMID: 30963741
2. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med.* 2021;47:1181-1247. doi: 10.1007/s00134-021-06506-y. PMID: 34599691.
3. Julián-Jiménez A, Gorordo-Delsol LA, Merinos-Sánchez G, Santi-

- llán-Santos DA, Rosas Romero FA, Sánchez Arreola D, et al. Declaración de Guadalajara: una visión constructiva desde el servicio de urgencias a partir de la Surviving Sepsis Campaign 2021. *Emergencias*. 2023;35:53-64. PMID: 36756917.
4. Bauer M, Gerlach H, Vogelmann T, Preissing F, Stiefel J, Adam D. Mortality in sepsis and septic shock in Europe, North America and Australia between 2009 and 2019—results from a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2020;24:239. doi: 10.1186/s13054-020-02950-2.
 5. Aguiló Mir S. Identificar al paciente frágil en un servicio de urgencias: un esfuerzo urgente y necesario. *Emergencias*. 2023;35:165-6. PMID: 37350598.
 6. Marshall JC, Maier RV, Jimenez M, Dellinger EP. Source control in the management of severe sepsis and septic shock: an evidence-based review. *Crit Care Med*. 2004; 32(11 Suppl): S513-26. doi: 10.1097/01.ccm.0000143119.41916.5d.
 7. Nguyen HB, Rivers EP, Abrahamian FM, Moran GJ, Abraham E, Trzeciak S, et al; Emergency Department Sepsis Education Program and Strategies to Improve Survival (ED-SEPSIS) Working Group. Severe sepsis and septic shock: review of the literature and emergency department management guidelines. *Ann Emerg Med*. 2006;48:28-54. doi: 10.1016/j.annemergmed.2006.02.015.
 8. Asner SA, Desgranges F, Schrijver IT, Calandra T. Impact of the timeliness of antibiotic therapy on the outcome of patients with sepsis and septic shock. *J Infect*. 2021;82:125-134. doi: 10.1016/j.jinf.2021.03.003.
 9. Martínez-de la Cruz P, Moreno-Núñez L, Álvarez-Atienza S, Sanz-Márquez S, Valverde-Canovas JF, Losa-García JE. Antibiotic discontinuation through an antibiotic treatment optimization program in emergency department patients with low suspicion of infection. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2023;41:423-425. doi: 10.1016/j.eimcc.2022.10.004.
 10. Julián-Jiménez A, García DE, González Del Castillo J, López Tapia JD. De la guías internacionales "Campaña para sobrevivir a la sepsis 2021" a las guías para "Detectar, prevenir la progresión y atender a los pacientes con infección grave en urgencias" elaboradas por urgenciólogos. *Emergencias*. 2022;34:471-3. PMID: 36625699.
 11. Candel FJ, Borges Sá M, Belda S, Bou G, Del Pozo JL, Estrada O, Ferrer R, González Del Castillo J, Julián-Jiménez A, Martín-Loeches I, Maseda E, Matesanz M, Ramírez P, Ramos JT, Rello J, Suberviola B, Suárez de la Rica A, Vidal P. Current aspects in sepsis approach. Turning things around. *Rev Esp Quimioter*. 2018;31:298-315. PMID: 29938972.
 12. Levy MM, Evans LE, Rhodes A. The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 update. *Intensive Care Med*. 2018;44:925-928. doi: 10.1007/s00134-018-5085-0.
 13. Coccolini F, Sartelli M, Sawyer R, Rasa K, Viaggi B, Abu-Zidan F, et al. Source control in emergency general surgery: WSES, GAIS, SIS-E, SIS-A guidelines. *World J Emerg Surg*. 2023;18:41. doi: 10.1186/s13017-023-00509-4.
 14. Azuhata T, Kinoshita K, Kawano D, Komatsu T, Sakurai A, Chiba Y, et al. Time from admission to initiation of surgery for source control is a critical determinant of survival in patients with gastrointestinal perforation with associated septic shock. *Crit Care*. 2014;18(3):R87. doi: 10.1186/cc13854.
 15. De Waele JJ, Girardis M, Martin-Loeches I. Source control in the management of sepsis and septic shock. *Intensive Care Med*. 2022;48:1799-1802. doi: 10.1007/s00134-022-06852-5.
 16. Vallicelli C, Santandrea G, Sartelli M, Coccolini F, Ansaloni L, Agnoletti V, et al; Sepsis Team Organizational Model to Decrease Mortality for Intra-Abdominal Infections: Is Antibiotic Stewardship Enough? *Antibiotics (Basel)*. 2022;11:1460. doi: 10.3390/antibiotics11111460.
 17. Sartelli M, Chichom-Mefire A, Labricciosa FM, Hardcastle T, Abu-Zidan FM, Adesunkanmi AK, et al. The management of intra-abdominal infections from a global perspective: 2017 WSES guidelines for management of intra-abdominal infections. *World J Emerg Surg*. 2017;12:29. doi: 10.1186/s13017-017-0141-6.
 18. Oliver ZP, Perkins J. Source Identification and Source Control. *Emerg Med Clin North Am*. 2017;35:43-58. doi: 10.1016/j.emc.2016.08.005.
 19. Bloos F, Thomas-Rüddel D, Rüddel H, Engel C, Schwarzkopf D, Marshall JC, et al; MEDUSA Study Group. Impact of compliance with infection management guidelines on outcome in patients with severe sepsis: a prospective observational multi-center study. *Crit Care*. 2014;18:R42. doi: 10.1186/cc13755.
 20. Montero-Pérez J. Emergency triage: separating the wheat from the chaff. *Emergencias*. 2022;34:161-2. PMID: 35736518.
 21. Rubio-Díaz R, Julián-Jiménez A, González Del Castillo J, García-Lamberechts EJ, Huarte Sanz I, Navarro Bustos C, et al; En nombre del grupo INFURG-SEMES. Ability of lactate, procalcitonin, and criteria defining sepsis to predict 30-day mortality, bacteremia, and microbiologically confirmed infection in patients with infection suspicion treated in emergency departments. *Emergencias*. 2022;34:181-9. PMID: 35736522.
 22. Kim H, Chung SP, Choi SH, Kang GH, Shin TG, Kim K, et al; Korean Shock Society (KoSS) Investigators. Impact of timing to source control in patients with septic shock: A prospective multi-center observational study. *J Crit Care*. 2019;53:176-82. doi: 10.1016/j.jcrc.2019.06.012.
 23. Martínez ML, Ferrer R, Torrents E, Guillamat-Prats R, Gomà G, Suárez D, et al; Edusepsis Study Group. Impact of Source Control in Patients With Severe Sepsis and Septic Shock. *Crit Care Med*. 2017;45:11-19. doi: 10.1097/CCM.0000000000002011.
 24. Buck DL, Vester-Andersen M, Møller MH; Danish Clinical Register of Emergency Surgery. Surgical delay is a critical determinant of survival in perforated peptic ulcer. *Br J Surg*. 2013;100:1045-9. doi: 10.1002/bjs.9175.
 25. Karvellas CJ, Abralde JG, Zepeda-Gomez S, Moffat DC, Mirzanejad Y, Vazquez-Grande G, et al; Cooperative Antimicrobial Therapy of Septic Shock (CATSS) Database Research Group. The impact of delayed biliary decompression and anti-microbial therapy in 260 patients with cholangitis-associated septic shock. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;44:755-66. doi: 10.1111/apt.13764.
 26. Chao WN, Tsai CF, Chang HR, Chan KS, Su CH, Lee YT, et al. Impact of timing of surgery on outcome of *Vibrio vulnificus*-related ne-

- crotizing fasciitis. *Am J Surg*. 2013;206:32-9. doi: 10.1016/j.amjsurg.2012.08.008.
27. Lorente L, Martín MM, Vidal P, Rebollo S, Ostabal MI, Solé-Violán J; Working Group on Catheter Related Infection Suspicion Management of GTEIS/SEMICYUC. Should central venous catheter be systematically removed in patients with suspected catheter related infection? *Crit Care*. 2014;18:564. doi: 10.1186/s13054-014-0564-3.
28. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71..
29. Wells G, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of non-randomised studies in meta-analyses. (Consultado 2-2-2024). Disponible en: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp
30. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017;358:j4008. doi: 10.1136/bmj.j4008.
31. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. International Sepsis Definitions Conference. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med*. 2003;29:530-8. doi: 10.1007/s00134-003-1662-x.
32. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315:801-10. doi: 10.1001/jama.2016.0287.
33. De Waele JJ. Early source control in sepsis. *Langenbecks Arch Surg*. 2010;395:489-94. doi: 10.1007/s00423-010-0650-1.
34. Mason RJ. Surgery for appendicitis: is it necessary? *Surg Infect (Larchmt)*. 2008;9:481-8. doi: 10.1089/sur.2007.079.
35. Barochia AV, Cui X, Vitberg D, Suffredini AF, O'Grady NP, Banks SM, et al. Bundled care for septic shock: an analysis of clinical trials. *Crit Care Med*. 2010;38:668-78. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181cb00df.
36. Soop M, Carlson GL. Recent developments in the surgical management of complex intra-abdominal infection. *Br J Surg*. 2017;104:e65-e74. doi: 10.1002/bjs.10437.
37. Sherwin R, Winters ME, Vilke GM, Wardi G. Does Early and Appropriate Antibiotic Administration Improve Mortality in Emergency Department Patients with Severe Sepsis or Septic Shock? *J Emerg Med*. 2017;53:588-595. doi: 10.1016/j.jemermed.2016.12.009.
38. Lemaster CH, Agrawal AT, Hou P, Schuur JD. Systematic review of emergency department central venous and arterial catheter infection. *Int J Emerg Med*. 2010;3:409-23. doi: 10.1007/s12245-010-0225-5.
39. Pepper DJ, Sun J, Cui X, Welsh J, Natanson C, Eichacker PQ. Antibiotic- and Fluid-Focused Bundles Potentially Improve Sepsis Management, but High-Quality Evidence Is Lacking for the Specificity Required in the Centers for Medicare and Medicaid Service's Sepsis Bundle (SEP-1). *Crit Care Med*. 2019;47:1290-1300. doi: 10.1097/CCM.0000000000003892.
40. McKenzie KE, Mayorga ME, Miller KE, Singh N, Arnold RC, Romero-Brufau S. Notice to comply: A systematic review of clinician compliance with guidelines surrounding acute hospital-based infection management. *Am J Infect Control*. 2020;48:940-947. doi: 10.1016/j.ajic.2020.02.006.
41. Almeida BM, Moreno DH, Vasconcelos V, Cacione DG. Interventions for treating catheter-related bloodstream infections in people receiving maintenance haemodialysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022;4:CD013554. doi: 10.1002/14651858.CD013554.pub2.
42. Stuart B, Hounkpatin H, Becque T, Yao G, Zhu S, Alonso-Coello P, et al. Delayed antibiotic prescribing for respiratory tract infections: individual patient data meta-analysis. *BMJ*. 2021;373:n808. doi: 10.1136/bmj.n808.
43. Choudhary R. Sepsis Management, Controversies, and Advancement in Nanotechnology: A Systematic Review. *Cureus*. 2022;14(2):e22112. doi: 10.7759/cureus.22112..
44. Bloos F, Rüdgel H, Thomas-Rüdgel D, Schwarzkopf D, Pausch C, Harbarth S, et al; MEDUSA study group. Effect of a multifaceted educational intervention for anti-infectious measures on sepsis mortality: a cluster randomized trial. *Intensive Care Med*. 2017;43:1602-1612. doi: 10.1007/s00134-017-4782-4.
45. Kirkpatrick AW, Coccolini F, Ansaloni L, Roberts DJ, Tolonen M, McKee JL, et al; Closed Or Open after Laparotomy (COOL) after Source Control for Severe Complicated Intra-Abdominal Sepsis Investigators. Closed Or Open after Source Control Laparotomy for Severe Complicated Intra-Abdominal Sepsis (the COOL trial): study protocol for a randomized controlled trial. *World J Emerg Surg*. 2018;13:26. doi: 10.1186/s13017-018-0183-4.
46. Chong HY, Lai NM, Apisarnthanarak A, Chaiyakunapruk N. Comparative Efficacy of Antimicrobial Central Venous Catheters in Reducing Catheter-Related Bloodstream Infections in Adults: Abridged Cochrane Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Clin Infect Dis*. 2017;64(suppl_2):S131-S140. doi: 10.1093/cid/cix019.
47. Motzkus CA, Luckmann R. Does Infection Site Matter? A Systematic Review of Infection Site Mortality in Sepsis. *J Intensive Care Med*. 2017;32:473-479. doi: 10.1177/0885066615627778.
48. Jones AE, Brown MD, Trzeciak S, Shapiro NI, Garrett JS, Heffner AC, et al; Emergency Medicine Shock Research Network investigators. The effect of a quantitative resuscitation strategy on mortality in patients with sepsis: a meta-analysis. *Crit Care Med*. 2008;36:2734-9. doi: 10.1097/CCM.0b013e318186f839.
49. Huang C, Zhong Y, Yue C, He B, Li Y, Li J. The effect of hyperbaric oxygen therapy on the clinical outcomes of necrotizing soft tissue infections: a systematic review and meta-analysis. *World J Emerg Surg*. 2023;18:23. doi: 10.1186/s13017-023-00490-y.
50. de Groot HJ, Postema J, Loer SA, Parietti JJ, Oudemans-van Straaten HM, Girbes AR. Unexplained mortality differences between septic shock trials: a systematic analysis of population characteristics and control-group mortality rates. *Intensive Care Med*. 2018;44:311-322. doi: 10.1007/s00134-018-5134-8.
51. Yu H, Chi D, Wang S, Liu B. Effect of early goal-directed therapy on mortality in patients with severe sepsis or septic shock: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open*.

- 2016;6:e008330. doi: 10.1136/bmjopen-2015-008330.
52. Rauseri S, Pappalardo V, Ceresoli M, Catena F, Sartelli M, Chiarugi M, Kluger Y, Kirkpatrick A, Ansaloni L, Coccolini F; IROA study Group. Open abdomen management for severe peritonitis in elderly. Results from the prospective International Register of Open Abdomen (IROA): Cohort study. *Int J Surg.* 2020;82:240-244. doi: 10.1016/j.ijsu.2020.08.030.
53. Posillico SE, Young BT, Ladhani HA, Zosa BM, Claridge JA. Current Evaluation of Antibiotic Usage in Complicated Intra-Abdominal Infection after the STOP IT Trial: Did We STOP IT? *Surg Infect (Larchmt).* 2019;20:184-191. doi: 10.1089/sur.2018.121.
54. Papadimitriou-Olivgeris M, Perdakis K, Cois M, Roth L, Mykoniati S, Nusbaumer C, et al. Predictors for delayed antibiotic administration among bacteraemic patients in the Emergency Department: Differences between medical and surgical interns. *Eur J Clin Invest.* 2020;50:e13324. doi: 10.1111/eci.13324.
55. UK National Surgical Research Collaborative. Multicentre observational study of adherence to Sepsis Six guidelines in emergency general surgery. *Br J Surg.* 2017;104:e165-e171. doi: 10.1002/bjs.10432.
56. Peltan ID, McLean SR, Murnin E, Butler AM, Wilson EL, Samore MH, et al. Prevalence, Characteristics, and Outcomes of Emergency Department Discharge Among Patients With Sepsis. *JAMA Netw Open.* 2022;5:e2147882. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.47882.
57. Arvaniti K, Dimopoulos G, Antonelli M, Blot K, Creagh-Brown B, Deschepper M, et al; Abdominal Sepsis Study (AbSeS) Group on behalf of the Trials Group of the European Society of Intensive Care Medicine. Epidemiology and age-related mortality in critically ill patients with intra-abdominal infection or sepsis: an international cohort study. *Int J Antimicrob Agents.* 2022;60:106591. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2022.106591.
58. Blot S, Antonelli M, Arvaniti K, Blot K, Creagh-Brown B, de Lange D, et al; Abdominal Sepsis Study (AbSeS) group on behalf of the Trials Group of the European Society of Intensive Care Medicine. Epidemiology of intra-abdominal infection and sepsis in critically ill patients: "AbSeS", a multinational observational cohort study and ESICM Trials Group Project. *Intensive Care Med.* 2019;45:1703-1717. doi: 10.1007/s00134-019-05819-3.
59. Martínez ML, Ferrer R, Torrents E, Guillaumat-Prats R, Gomà G, Suárez D, et al; Edusepsis Study Group. Impact of Source Control in Patients With Severe Sepsis and Septic Shock. *Crit Care Med.* 2017;45:11-19. doi: 10.1097/CCM.0000000000002011.
60. Naqvi F, Jain P, Umer A, Rana B, Hadique S. Outcomes of Patients With Sepsis and Septic Shock Requiring Source Control: A Prospective Observational Single-Center Study. *Crit Care Explor.* 2022;4:e0807. doi: 10.1097/CCE.0000000000000807.
61. De Pascale G, Antonelli M, Deschepper M, Arvaniti K, Blot K, Brown BC, et al; Abdominal Sepsis Study (AbSeS) group and the Trials Group of the European Society of Intensive Care Medicine. Poor timing and failure of source control are risk factors for mortality in critically ill patients with secondary peritonitis. *Intensive Care Med.* 2022;48:1593-1606. doi: 10.1007/s00134-022-06883-y.
62. Liang CY, Yang YY, Hung CC, Wang TH, Hsu YC. Prognostic Values of the Timing of Antibiotic Administration and the Sepsis Bundle Component in Elderly Patients With Septic Shock: A Retrospective Study. *Shock.* 2022;57:181-188. doi: 10.1097/SHK.0000000000001854.
63. Siddiqui M, Abuelroos D, Qu L, Jackson RE, Berger DA. Emergency Department Urosepsis and Abdominal Imaging. *Cureus.* 2021;13:e14752. doi: 10.7759/cureus.14752.
64. Papadimitriou-Olivgeris M, Perdakis K, Cois M, Roth L, Mykoniati S, Nusbaumer C, et al. Predictors for delayed antibiotic administration among bacteraemic patients in the Emergency Department: Differences between medical and surgical interns. *Eur J Clin Invest.* 2020;50:e13324. doi: 10.1111/eci.13324.
65. Green S, Smith MTD, Kong VY, Skinner DL, Bruce JL, Laing GL, et al. Compliance with the Surviving Sepsis Campaign guidelines for early resuscitation does not translate into improved outcomes in patients with surgical sepsis in South Africa. *S Afr J Surg.* 2019;57:8-12.31773925.
66. Morales Real A. Cuestión de prioridad. *Emergencias.* 2022;34:476-7. PMID: 36625701
67. Villamor Ordozgoiti A, Miró E. Bladder catheterization in the emergency department: Think twice before catheterizing? *Emergencias.* 2023;35:405-6. PMID: 38116962.
68. Coccolini F, Sartelli M, Kirkpatrick AW. What do we mean by source control and what are we trying to accomplish with an open abdomen in severe complicated intra-abdominal sepsis? *J Trauma Acute Care Surg.* 2024. doi: 10.1097/TA.0000000000004253.
69. Puig-Campmany M, Ris Romeu J. El anciano frágil en urgencias: principales retos. *Emergencias.* 2022;34:415-7. PMID: 36625690.
70. Kono K, Nagao T, Kanda T, Tomonaga A, Ito K. Surgical source control in a patient with septic shock due to severe emphysematous pyelonephritis. *Trauma Surg Acute Care Open.* 2023;8:e001156. doi: 10.1136/tsaco-2023-001156.