



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>



TESIS DOCTORAL

**TRATAMIENTO DE LA SEPSIS:
CONTROL DEL FOCO DE INFECCIÓN**

MARÍA LUISA MARTÍNEZ GONZÁLEZ

DIRECTORES DEL TRABAJO DE TESIS

DR. ANTONI ARTIGAS RAVENTÓS

DR. RICARD FERRER ROCA

TUTOR DEL TRABAJO DE TESIS

DR. FERRAN SEGURA

PROGRAMA DE DOCTORADO EN MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BARCELONA

AÑO 2019

Al abuelo de Lalín

AGRADECIMIENTOS

Después de tantos años, de este largo camino, ver que todo puede cambiar de la forma más inesperada pero que a pesar de todo nada me frena, que la pasión que siento por mi profesión hace que siempre quiera mejorar. Con la tesis finalizo una etapa bonita que me ha aportado cosas buenas y otras no tanto, pero lo más importante, con un final mejor en todos los sentidos. Esta tesis me sirve también, y no menos importante, para poder agradecer a tanta gente que me ha ayudado por el camino.

En primer lugar, querría agradecer a mis directores de tesis que me dieron la oportunidad y confianza de trabajar con ellos en este gran proyecto.

Al Dr. Antoni Artigas, por todo el apoyo y confianza que me has demostrado siempre. Gracias por confiar en mí. Porque sin tu constancia, ejemplo, optimismo, ayuda e insistencia, esta tesis, y otras muchas cosas, no hubieran llegado a su fin.

Al Dr. Ricard Ferrer, aún me acuerdo del día, hace ya unos cuantos años, en que tenía que escoger entre dos caminos para hacer la tesis, y con muy buen criterio un compañero del Taulí me dijo que siguiera investigando contigo. Que desde la “distancia” me enseñarías mucho. No se equivocó. Gracias por todos estos años. Espero que éste no sea el último de nuestros proyectos.

A Gemma Gomà, porque sin tu soporte y ayuda en el largo camino de los datos esta tesis no se hubiera podido finalizar. A David Suárez, gracias por tu paciencia y ayuda. A Miguel Ángel Díaz, alguien que he conocido recientemente pero que ha puesto el broche final a la tesis.

A todo el grupo Edusepsis, porque sin ellos esto no hubiera sido posible.

A mis nuevos y no tan nuevos compañeros del HGC. Mi nueva familia con la que disfruto y aprendo cada día. Gracias por la paciencia y el apoyo durante estos meses. A Sandra y Roser, porque sois unas compañeras estupendas. A Aitor (señor RAE ☺) y Marián, ha sido un placer conocerlos. Sin saberlo sois un gran apoyo. A Olga, ¡qué haría sin ti y tus rápidas soluciones para todo! Gracias por el ordenador ☺. A Jorge, mi mejor compañero de guardia y ahora ya de mañanas. Por muchas más juntos.

A Mariló, gracias por todas las facilidades que me has dado para acabar la tesis, por apoyarme y por tu energía, que se transmite.

A mi etapa en el H. Parc Taulí, por todo lo que aprendí y los buenos momentos que pasé.

Al Dr. Jordi Vallés y al Dr. Melcior Martínez, dos médicos excelentes que me mostraron el respeto por el paciente y a anticiparse a los acontecimientos, algo que no sale en los libros.

Al Dr. Paco Baigorri, mi tutor y compañero de viaje durante muchos años.

A Sebas y Masip, Raquel y Caroline, porque fuisteis unos R-grandes inmejorables. Por estar a mi lado en la residencia, siempre apoyando y enseñando con paciencia. A Guillem, mi co-R y “hermano”. Por los buenos y divertidos momentos que pasamos juntos. A mis resis pequeñas, tampoco me olvido de los momentos compartidos con vosotras.

A Chelo, mi gran “mamá”, por todo lo vivido. A Sandra y Bego y a muchos otros compañeros de residencia y del SEM. A Berta Cisteró, por los buenos años vividos compartiendo el código sepsis. A mis grandes compañeras de ratas y más, Raquel y Eva. Gracias por estar a mi lado.

A toda mi familia y amigos, mis tíos, mis primos, mis abuelos. A Marta e Ione. A Laura, por nuestra primera sesión en Castellón, el principio de todo jaja. A Ana, Xis y Mane. A Guillem por estar siempre y demostrar que eres un buen amigo. A Xavi, Maikel; a Albert mi cardiólogo de referencia, al resto de Gallenistas.

A Almu, mi hermana, amiga y alma gemela. Por tener la suerte de habernos conocido siendo niñas.

A mis padres, por apoyarme siempre incluso cuando me decían que mejor no estudiar medicina. No me equivoqué al escogerla, no lo cambiaría por nada. A mis hermanos, a Iciar por su apoyo investigador y a Alberto. A Andrea.

A Pablo, gracias por estar siempre a mi lado. Por apoyarme en todo y por recordarme siempre que los límites me los pongo yo y solo yo. A Ana, por ser la niña más bonita, dulce y especial que conozco. Gracias por hacerme feliz.

Y para acabar, esta tesis se la quiero dedicar a Ana Navas. Gracias Ana, por todo, porque sobran las palabras. Porque eres el mejor ejemplo que he tenido como médico. Por enseñarme tanto. Por demostrarme que mereces mucho la pena. No cambies. Ah! Te paso el relevo ;-)

LISTADO DE ABREVIACIONES

ABISS. Antibiotic Intervention in Severe Sepsis.

APACHE II. Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II score.

ATB. Antibiótico.

AUC. Área bajo la curva.

CDRE. Cuaderno electrónico de recogida de datos.

DAMPs. Danger-associated molecular patterns.

DE. Desviación estándar.

GTEIS. Grupo de trabajo de enfermedades infecciosas y sepsis.

IC. Intervalo de confianza.

IQR. Rango intercuartil.

ITU. Infección del tracto urinario.

NA. Noradrenalina.

NS. No significativa.

PAMPs. Pathogen-associated molecular patterns.

PCR. Proteína C reactiva.

PCT. Procalcitonina.

SEMICYUC. Sociedad Española de Medicina Intensiva y Unidades Coronarias.

SRIS. Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.

SOFA. Sequential Organ Failure Assessment score.

SSC. Surviving Sepsis Campaign.

SNC. Sistema nervioso central.

UCI. Unidad de Cuidados Intensivos.

OR. Odds ratio.

VM. Ventilación mecánica.

RESUMEN

INTRODUCCIÓN

La sepsis, disfunción orgánica que pone en peligro la vida debido a la falta de regulación de la respuesta del huésped a la infección, es una de las causas más frecuentes de ingreso hospitalario y una de las primeras causas de mortalidad con una morbilidad asociada muy importante. Dado que estamos delante de un síndrome infeccioso los dos pilares del tratamiento de la sepsis son, por tanto, la administración del antibiótico de manera precoz y adecuada y el drenaje percutáneo o quirúrgico del foco infeccioso si está presente.

OBJETIVOS

Objetivo principal:

Evaluar el impacto de una intervención múltiple de traslación del conocimiento dirigida a mejorar el tratamiento antimicrobiano empírico de la sepsis y el shock séptico en la mortalidad.

Objetivos secundarios:

1. Evaluar la frecuencia del control del foco y su implicación en el manejo de los pacientes con sepsis y shock séptico.
2. Analizar el tiempo del control del foco y su impacto en la mortalidad.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio prospectivo, multicéntrico con un diseño antes/después de un Programa Educativo realizado en 99 Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) distribuidas por toda España. Se incluyeron consecutivamente todos los pacientes que ingresaban en UCI con diagnóstico de sepsis y shock séptico en los períodos abril-junio 2011, abril-junio 2012 y enero-abril 2013. El programa educativo o intervención se realizó durante un período de 3 meses (enero-marzo 2012). Se registraron datos clínicos y en relación con los tratamientos administrados. El desenlace principal fue la mortalidad hospitalaria.

RESULTADOS GENERALES

Se incluyeron un total de 3663 pacientes con sepsis o shock séptico: 63.3% hombres, 64 (SD: 15.1) años, 70.1% médicos, 62.4% infecciones comunitarias, APACHE II medio 21.8 (16-27). Completaron los períodos pre-intervención y post-intervención 2628 pacientes (1352 en la fase pre-intervención y 1276 en la post-intervención). El tiempo medio desde el inicio de la sepsis hasta la administración del primer antibiótico fue significativamente más corto en el período post-intervención comparado con el pre-intervención (2.0 (2.7) vs. 2.5 (3.6) horas; $p=0.002$). La proporción de pacientes que recibieron el tratamiento antibiótico empírico inapropiado disminuyó del 8.9% en el grupo pre-intervención hasta el 6.5% en el post-intervención ($p=0.024$). La mortalidad hospitalaria global fue del 29.9%, no encontrándose diferencias entre los dos períodos.

El 32% de los pacientes precisaron alguna técnica del control del foco; este grupo de pacientes presentaba más edad, mayor proporción de shock y un mayor número de fallos orgánicos en las primeras 6 horas desde el inicio de la sepsis comparado con los pacientes que no precisaban control del foco. Adicionalmente, estos pacientes recibieron un peor tratamiento inicial. El análisis multivariado mostró que los pacientes que precisaron control del foco presentaron una mortalidad menor tanto de UCI como hospitalaria (OR 0.809 [IC 95%, 0.658–0.994]; $p=0.044$). Realizar el control del foco en las primeras 12 horas desde el diagnóstico de la sepsis no se asoció a menor mortalidad.

CONCLUSIONES

Un programa educacional multicéntrico realizado a nivel nacional enfocado en la importancia del manejo infeccioso de los pacientes con sepsis se asocia a una reducción en el tiempo de administración del tratamiento antibiótico y también a un aumento de la adecuación; y que presentar un foco infeccioso drenable se asocia a menor mortalidad.

Palabras clave: sepsis, shock séptico, antibiótico empírico, desescalamiento, control del foco, mortalidad hospitalaria.

ABSTRACT

INTRODUCTION

Sepsis, a life-threatening organ dysfunction due to dysregulated host response to infection, is common and its incidence seems to be increasing. Sepsis is associated with high morbidity and mortality. Infection control is the cornerstone of treatment, and early appropriate antimicrobial therapy and source control are considered essential aspects of sepsis management.

OBJECTIVES

Main objective:

We aimed to evaluate the impact of a multifaceted educational intervention to improve antibiotic treatment in patients with sepsis and septic shock.

Secondary objectives:

1. We aimed to assess the epidemiology of the need for source control and its role in the management of these patients.
2. We hypothesized that delays in source control after onset of sepsis or septic shock would worsen outcome.

PATIENTS AND METHODS

We prospectively studied all consecutive patients with sepsis/septic shock admitted to 99 intensive care units (ICUs) throughout Spain in two 4-month periods (before and immediately after the 3-month intervention). We compared process-of-care variables (resuscitation bundle and time-to-initiation, appropriateness, and de-escalation of empirical antibiotic treatment) and outcome variables between the two cohorts. Also, we recorded the need and time for source control technique. The primary outcome was hospital mortality.

RESULTS

We included 3663 patients (men 63.3%, age 64 (SD: 15.1) years; APACHE II, 21.9 (16-27). A total of 2628 patients were included during the preintervention (n=1352) and post-intervention periods (n=1276). In the postintervention cohort, the mean (SD) time from sepsis onset to empirical antibiotic therapy was lower (2.0 (2.7) vs. 2.5 (3.6) h; $p=0.002$), the proportion of inappropriate empirical treatments was lower (6.5% vs. 8.9%; $p=0.024$), and the proportion of patients in whom antibiotic treatment was de-escalated was higher (20.1% vs. 16.3%; $p=0.004$); the expected reduction in mortality did not reach statistical significance (29.4% in the postintervention cohort vs. 30.5% in the preintervention cohort; $p=0.544$).

A total of 1,173 patients (32%) underwent source control. Compared with patients who did not require source control, patients who underwent source control were older, with a greater prevalence of shock and major organ dysfunction. In addition, compliance with the resuscitation bundle was worse in those undergoing source control. In patients who underwent source control, crude ICU mortality was lower (21.2% vs 25.1%; $p=0.010$); after adjustment for confounding factors, hospital mortality was also lower (odds ratio, 0.809 [95% CI, 0.658–0.994]; $p=0.044$). In this observational database analysis, source control after 12 hours was not associated with higher mortality.

CONCLUSIONS

The ABISS intervention reduced the time to antibiotic administration and the proportion of patients in whom antibiotic treatment was de-escalated, thus demonstrating that despite advances in sepsis treatment in recent years, educational interventions can still improve the delivery of care. Despite greater severity and worse compliance with resuscitation bundles, mortality was lower in septic patients who underwent source control than in those who did not. The time to source control could not be linked to survival in this observational database.

Key words: sepsis, septic shock, timing of antibiotics, de-escalation, source control, hospital mortality.

ÍNDICE

1.- PRESENTACIÓN:	17
2.- INTRODUCCIÓN:	19
3.- HIPÓTESIS:	29
4.- OBJETIVOS GENERALES:.....	31
5.- METODOLOGÍA GENERAL:.....	33
6.- RESULTADOS:.....	39
7.- DISCUSIÓN GENERAL:.....	51
8.- CONCLUSIONES GENERALES:	61
9.- LÍNEAS DE FUTURO:	63
10.- BIBLIOGRAFÍA MÁS RELEVANTE	65
11.- ANEXO 1: PUBLICACIONES DE LA TESIS DOCTORAL.....	75
12.- ANEXO 2: MATERIAL SUPLEMENTARIO ELECTRÓNICO	96
13.- ANEXO 3: DATOS NO PUBLICADOS.....	126
14.- ANEXO 4: MATERIAL EDUCATIVO	130
15.- ANEXO 5: BECAS Y PREMIOS	134
16.- ANEXO 6: OTRAS PUBLICACIONES EN RELACIÓN A LA TESIS DOCTORAL.....	135

1.- PRESENTACIÓN:

La presente tesis doctoral está estructurada de acuerdo a las directrices del Marco Regulador del Doctorado de la Escuela de Posgrado y del Departamento de Medicina de la Universidad Autónoma de Barcelona (RD 1393/2007), modificada por el RD 861/2010 y se presenta como compendio de publicaciones, tal y como ha aceptado la Comisión Académica del programa de Doctorado de Medicina a fecha de 18 de julio de 2018.

Los estudios que conforman esta tesis doctoral pertenecen a una misma línea de investigación dirigida a evaluar la importancia del manejo infeccioso adecuado y precoz en pacientes con sepsis y shock séptico. En los diferentes apartados de esta tesis se exponen los aspectos generales más destacados de los trabajos, y los aspectos más específicos están detallados en las publicaciones que se encuentran en los anexos. La doctoranda ha publicado estos dos trabajos en revistas internacionales de medicina crítica y con elevado factor de impacto (revistas de primer cuartil):

1) María Luisa Martínez, Ricard Ferrer, Eva Torrents, Raquel Guillamat-Prats, Gemma Gomà, David Suárez, Luis Álvarez-Rocha, Juan Carlos Pozo Laderas, Ignacio Martín-Loeches, Mitchell M. Levy, Antonio Artigas, for the Edusepsis Study Group. Impact of Source Control in Patients With Severe Sepsis and Septic Shock. Critical Care Medicine 2017 Jan;45(1):11-19. doi: 10.1097/CCM.0000000000002011. IP 7.05.

2) Ricard Ferrer*, María Luisa Martínez*, Gemma Gomà, David Suárez, Luis Álvarez-Rocha, María Victoria de la Torre, Gumersindo González, Rafael Zaragoza, Marcio Borges, Jesús Blanco, Eduardo Palencia Herrejón, Antonio Artigas and for the ABISS-Edusepsis Study group. Improved empirical antibiotic treatment of sepsis after an educational intervention: the ABISS-Edusepsis study. Crit Care. 2018 Jun;22(1):167. doi: 10.1186/s13054-018-2091-0. IP 6.425.

* *Han contribuido por igual.*

Todos los coautores han aprobado el uso, por parte de la doctoranda, de los estudios presentados como trabajo de tesis doctoral.

Durante la realización de los estudios que conforman esta tesis la doctoranda ha participado en otros trabajos vinculados a la presente tesis doctoral que se adjuntan en el Anexo 6.

2.- INTRODUCCIÓN:

La sepsis, un síndrome complejo, está definida como una disfunción grave de órganos que pone en peligro la vida debida a una respuesta anormal del organismo a la infección. Cuando además se asocian alteraciones circulatorias, celulares y metabólicas que condicionan un mayor riesgo de muerte, hablamos de shock séptico (1).

La sepsis es un problema importante de salud pública que afecta a millones de personas en todo el mundo y representa una de las primeras causas de muerte siendo incluso su mortalidad más elevada que la del infarto agudo de miocardio o el accidente cerebrovascular (2). Cada año más de 19 millones de personas desarrollan sepsis (3). Aproximadamente 14 millones sobreviven al alta hospitalaria pero con un pronóstico posterior muy variable: la mitad se recupera, un tercio muere durante el siguiente año, y una sexta parte presentará importantes secuelas físicas y/o psíquicas (4). Una modesta disfunción orgánica en la sepsis se asocia a un 10% de mortalidad hospitalaria, incrementándose de manera significativa a mayor número de disfunciones orgánicas siendo reportadas incluso mortalidades de entre el 40% y el 80% para el shock séptico (1,5). Además, su incidencia va en aumento, reflejando probablemente el envejecimiento poblacional con más comorbilidades e incluso un mejor reconocimiento de la patología (1). En Cataluña, por ejemplo, la incidencia de la sepsis es de 212.7 casos por cada 100.000 habitantes/año con una mortalidad hospitalaria del 21.6%. Como muestra la Figura 1, existe un aumento de la incidencia anual del 7.3% y una reducción anual de la mortalidad hospitalaria del 3.4% (6). Estos datos son similares a los publicados en varios países diferentes, principalmente en EUA, Europa, Australia y Nueva Zelanda (7–11).

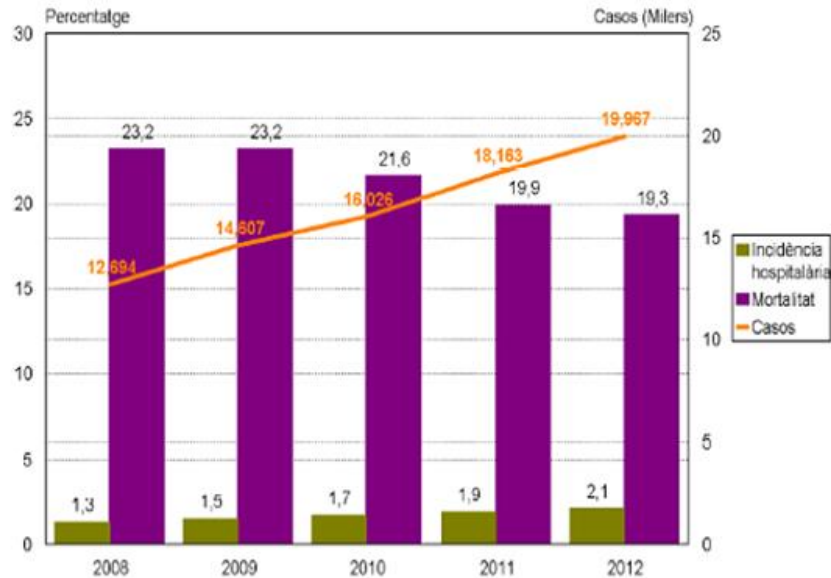


Figura 1. Número de casos, tasas de mortalidad y tasas de incidencia hospitalaria por sepsis en Cataluña (2008-2012) (6). La incidencia de la sepsis aumentó de 12.809 casos a 20.228 casos en el período de estudio de 5 años (media 16.460 casos por año), representando el 1.3 y el 2.1% ($p < .0001$) de los ingresos hospitalarios y un aumento promedio anual de 6%. Sin embargo, la mortalidad hospitalaria disminuyó de 23.7 a 19.7% ($p < .0001$) para una reducción relativa anual de 3.4%.

FISIOPATOLOGÍA

La sepsis se produce por una respuesta inmunológica anómala del huésped a un patógeno que puede amplificarse significativamente por factores endógenos que incluyen la activación temprana de respuestas pro-inflamatorias y anti-inflamatorias, junto con modificaciones importantes en vías no inmunológicas como las cardiovasculares, neuronales, autonómicas, hormonales, bioenergéticas, metabólicas y de coagulación, las cuales tienen importancia pronóstica. Lo que diferencia la sepsis de la infección es una respuesta aberrante o anómala del huésped con la presencia de disfunción orgánica (1). La fisiopatológica actual expone que el trigger infeccioso desencadena una respuesta inmune con liberación de citoquinas que se propaga independientemente del desencadenante infeccioso subyacente (12). Es decir, serían los PAMPs (*pathogen-associated molecular patterns*) quienes desencadenarían la respuesta inmune y los DAMPs (*danger-associated molecular patterns*), factores liberados por el propio huésped, quienes la mantendrían (13). Por tanto, según esta teoría, no importa lo rápido que elimines el microorganismo responsable ya que es la respuesta inflamatoria la que mantiene la sepsis. Recientemente,

Kumar (14) propone una nueva teoría para explicar la fisiopatología de la sepsis, donde la carga bacteriana es el principal impulsor de la disfunción orgánica y el shock séptico y, por tanto, la rápida eliminación de los patógenos sería fundamental para cambiar la evolución de estos pacientes. Este paradigma incorpora el concepto de shock irreversible y sugiere que el mejor enfoque para el tratamiento es minimizar el tiempo en el que está presente una cantidad de microorganismos suficiente para generar shock (Figura 2). Por lo tanto, el tratamiento antimicrobiano potente, adecuado y precoz así como el adecuado control del foco infeccioso serían los componentes clave en el tratamiento de la sepsis.

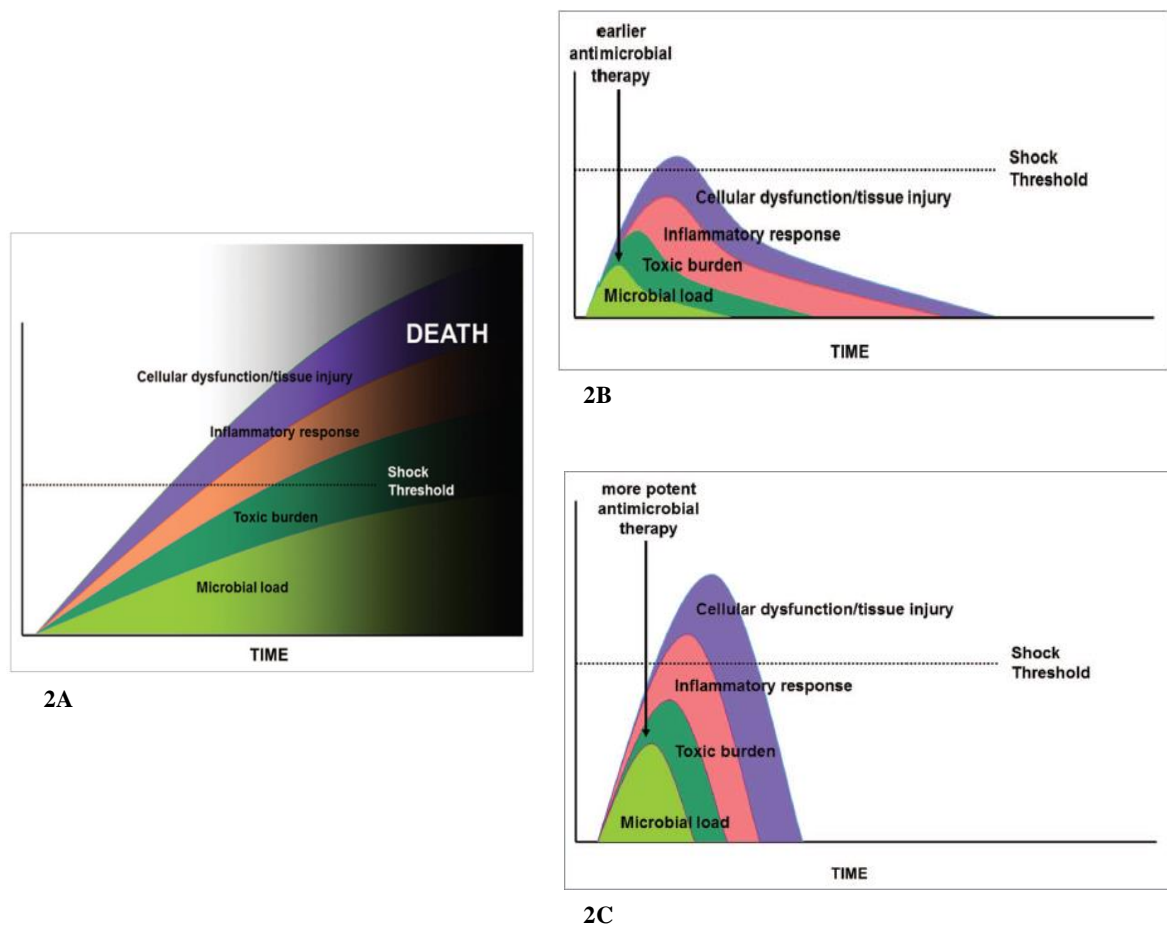


Figura 2 (14). **2A:** Teoría fisiopatológica de la sepsis propuesta por Kumar (ver texto para mayor información). **2B y 2C:** El tratamiento antimicrobiano precoz, adecuado y potente conseguiría cambiar la evolución de la sepsis

CAMPAÑA SOBREVIVIR A LA SEPSIS (*SURVIVING SEPSIS CAMPAIGN*)

En los últimos años se ha avanzado de manera significativa en el conocimiento de la sepsis, no sólo a nivel epidemiológico sino también desde el punto de vista fisiopatológico y de tratamiento. Estos avances terapéuticos, así como la elevada incidencia y mortalidad de la sepsis, llevaron en el año 2002, en colaboración conjunta de la *Society of Critical Care Medicine (SCCM)* y la *European Society of Intensive Care Medicine (ESICM)*, al desarrollo de la *Surviving Sepsis Campaign (SSC)*: una campaña de esfuerzo mundial dirigida a mejorar el tratamiento de los pacientes con sepsis y así disminuir la morbimortalidad. Esta campaña ha ido avanzando en diferentes fases y ha consistido principalmente en la creación de unas guías internacionales de tratamiento basadas en la evidencia científica, la implementación de un programa de mejora del cumplimiento de las recomendaciones terapéuticas, y la recogida, el análisis y posterior publicación de datos de más de 30.000 registros de pacientes con sepsis y shock séptico de todo el mundo (<http://www.survivingsepsis.org>).

Las primeras guías de la SSC (*International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock*) se publicaron en el 2004 (15) y desde entonces han sido actualizadas en función de la nueva evidencia científica: en el 2008, 2012 y la última versión del 2016 (16). La “sepsis bundle” ha sido el elemento principal de traslación del conocimiento de estas guías. Un bundle o paquete de medidas de tratamiento es un grupo de intervenciones con las que se consiguen mejores resultados si se aplican de forma conjunta que si se hace por separado. Los elementos individuales que constituyen el bundle se seleccionan si se considera que tienen suficiente evidencia científica como para incorporarlos a la práctica clínica habitual. El estudio de la presente tesis doctoral se ha basado en las guías de la SSC del 2008 (8), donde la bundle de tratamiento para la sepsis se conocía como “Bundle de Resucitación”, e incluía:

1. Determinación de lactato en plasma.
2. Hemocultivos previos a la administración de antibióticos.
3. Administración de antibióticos de amplio espectro en menos de 3 horas en pacientes de urgencias y en menos de 1 hora en pacientes ingresados.

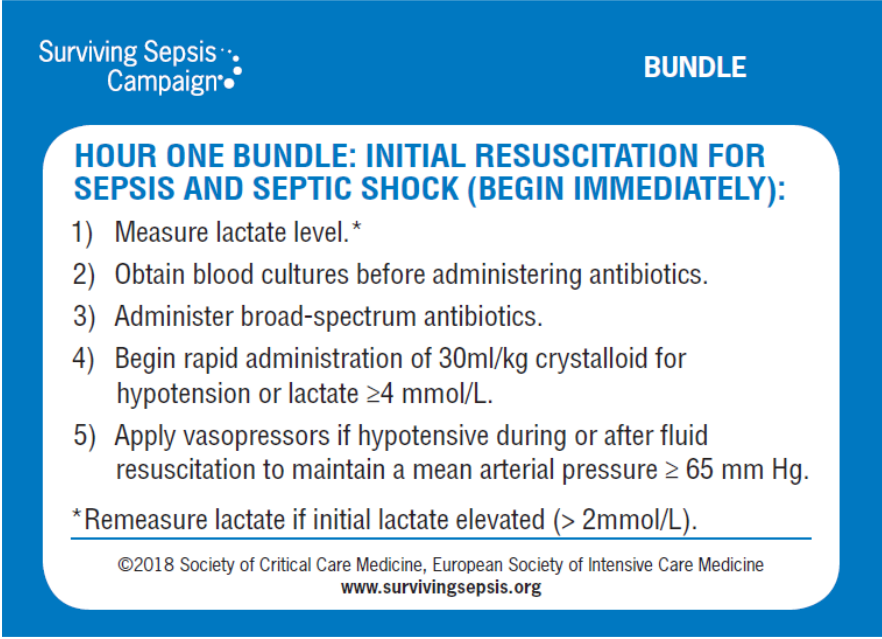
4. En presencia de hipotensión:
 1. Iniciar administración de cargas de volumen (20 ml/kg de cristaloides o equivalente en coloides).
 2. Fármacos vasoactivos para mantener una Presión arterial media (PAM) \geq 65 mmHg.
5. En presencia de hipotensión refractaria a volumen o lactacidemia $>$ 36 mg/dl:
 1. Conseguir una Presión Venosa Central (PVC) \geq 8 mmHg.
 2. Conseguir una Saturación venosa central (SvcO₂) \geq 65%.

Describe 7 acciones que deben ser realizadas en las primeras 6 horas desde el diagnóstico de la sepsis. Además, las guías incluyen otra serie de recomendaciones a realizar dentro de las primeras 24 horas (control del foco infeccioso, administración de corticoides sustitutivos, ventilación mecánica protectora, control estricto de la glicemia, entre otras).

La SSC, en colaboración con el *Institute for Healthcare Improvement*, ha llevado a cabo, no sólo el desarrollo de las guías, sino también una intervención múltiple de mejora de la calidad del tratamiento de la sepsis con un registro internacional de pacientes con sepsis o shock séptico. Tal y como muestra el análisis de los 30.000 pacientes incluidos durante los primeros 7.5 años de la campaña, la participación en el registro y en las actividades de la SSC se asoció a un incremento progresivo en el cumplimiento de las recomendaciones de tratamiento de la sepsis con una caída progresiva en la mortalidad (17). Son muchos los estudios que demuestran que seguir las recomendaciones de la SSC se asocia a mejores resultados (18–20). La notable evidencia en la literatura que demuestra la asociación entre el cumplimiento de las bundles y la mejora en la supervivencia de los pacientes con sepsis y shock séptico ha llevado a las diferentes organizaciones médicas de los EUA a adoptar las recomendaciones de la SSC como una medida pública obligatoria (21–23). La importante relación entre la aplicación de las bundles y la supervivencia ha sido confirmada recientemente en una publicación de los resultados de esta medida adoptada, la *New York State Initiative* (24).

La conclusión más importante que se ha obtenido gracias a la amplia evidencia científica es que podemos afirmar que la sepsis es una emergencia médica, un síndrome tiempo dependiente que requiere un manejo estandarizado, secuencial y multidisciplinar con la necesidad de coordinación de recursos hospitalarios e interhospitalarios. Al igual que con el politraumatismo, el infarto agudo de miocardio y el accidente cerebrovascular, la rápida identificación y el manejo inmediato apropiado en las primeras horas desde el inicio de la sepsis puede influir en los resultados.

Toda esta evidencia científica ha llevado a la SSC a actualizar recientemente (2018), no las guías, pero sí la bundle de tratamiento inicial acortando incluso el tiempo a realizar estas medidas a la primera hora desde el diagnóstico de la sepsis, lo que se conoce como “Hour-1 bundle” (Figura 3) (21):



The image is a blue poster for the Surviving Sepsis Campaign. It features the campaign logo in the top left and the word 'BUNDLE' in the top right. The main text is centered in a white rounded rectangle and lists five steps for the Hour-1 Bundle. A footnote explains the asterisk in step 1, and the footer contains copyright information and the website URL.

Surviving Sepsis Campaign

BUNDLE

HOUR ONE BUNDLE: INITIAL RESUSCITATION FOR SEPSIS AND SEPTIC SHOCK (BEGIN IMMEDIATELY):

- 1) Measure lactate level.*
- 2) Obtain blood cultures before administering antibiotics.
- 3) Administer broad-spectrum antibiotics.
- 4) Begin rapid administration of 30ml/kg crystalloid for hypotension or lactate ≥ 4 mmol/L.
- 5) Apply vasopressors if hypotensive during or after fluid resuscitation to maintain a mean arterial pressure ≥ 65 mm Hg.

*Remeasure lactate if initial lactate elevated (> 2 mmol/L).

©2018 Society of Critical Care Medicine, European Society of Intensive Care Medicine
www.survivingsepsis.org

Figura 3. Hour-1 Bundle Surviving Sepsis Campaign(21)

SEPSIS-3

Dado que estamos, por tanto, delante de una patología tiempo-dependiente, no sólo han sido revisadas las guías de tratamiento de la sepsis, sino que también se han generado nuevas definiciones con el fin de hacer más uniforme la selección de pacientes y tratar de reconocer con mayor rapidez la sepsis. Estas nuevas definiciones, conocidas como Sepsis-3, han sido publicadas recientemente en *The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock* (1). La primera definición se generó en el año 1991 (Sepsis-1) (25) cuando se propusieron los criterios de "síndrome de respuesta inflamatoria sistémica" (SRIS), que han sido de gran utilidad pero son muy inespecíficos, y la segunda revisión data del 2001 (Sepsis-2) (26). Como cambio más importante, desaparece el concepto de "sepsis grave", término redundante, utilizando actualmente únicamente los términos sepsis y shock séptico.

La sepsis ahora se define como "una disfunción orgánica potencialmente mortal causada por una respuesta anómala del huésped a la infección". Para identificar la disfunción orgánica, establecen un aumento de 2 ó más de 2 en la puntuación de la escala SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment score*).

Hablamos de shock séptico cuando además se asocian alteraciones en el metabolismo circulatorio y celular identificadas por la necesidad de tratamiento vasopresor para mantener una presión arterial media de 65 mmHg y un nivel de lactato en suero superior a 2 mmol/L después de una reanimación con líquidos adecuada.

ESTUDIO EDUSEPSIS

El proyecto internacional de la SSC en España tuvo un formato y un diseño específico (Estudio Edusepsis). El estudio Edusepsis, coordinado por nosotros mismos, contó con la participación de 77 Unidades de Cuidados Intensivos (UCIs) españolas donde se implementó una intervención múltiple para la mejora del cumplimiento de las recomendaciones terapéuticas mediante las bundles. Se demostró que la intervención realizada fue capaz de mejorar el cumplimiento de las recomendaciones terapéuticas y también de reducir la mortalidad (27).

Sin embargo, no todos los efectos de la intervención fueron sostenidos; por ejemplo, el uso precoz de antibióticos disminuyó en el seguimiento a largo plazo. Esto es especialmente relevante si se considera el resultado del análisis secundario del estudio Edusepsis (28) donde se evaluó el impacto individual de cada componente de la bundle de resucitación sobre la mortalidad; se encontró que la administración de antibiótico de amplio espectro en la primera hora en los pacientes con sepsis reducía la mortalidad significativamente y que el efecto beneficioso desaparecía progresivamente en función del retraso antibiótico.

TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO EMPÍRICO PRECOZ Y ADECUADO EN LA SEPSIS

El efecto beneficioso de la administración precoz de antibióticos en la sepsis no es un concepto nuevo. De hecho, ya a principios del 1900, Ehrlich describió por primera vez el concepto de *“hit hard and fast”* (“golpear fuerte y rápido”) (29). Más recientemente, Kumar, demostró en más de 2000 pacientes con shock séptico que recibir el tratamiento antibiótico en la primera hora desde el diagnóstico se asociaba a una supervivencia del 79.9% y que cada hora de retraso, dentro de las primeras 6 horas, se asociaba con una disminución de la supervivencia del 7.6% (30,31). Un metaanálisis posterior (18) muestra que el tratamiento mediante bundles reduce la mortalidad y se asocia a un incremento en el uso precoz de antibióticos de amplio espectro y los resultados de la SSC internacional, confirman, en más de 17000 pacientes, que la administración tardía de antibióticos se asocia a una mayor mortalidad hospitalaria (32).

Por tanto, los clínicos deberían prescribir rápidamente el tratamiento antibiótico de amplio espectro en la sepsis en función de los hallazgos clínicos, sin esperar a los resultados microbiológicos. Además el tratamiento prescrito debe administrarse con la máxima celeridad, por lo que se debe facilitar desde el punto de vista organizativo que este objetivo pueda cumplirse (disponer de un stock de antibióticos adecuado, personal de enfermería suficiente, etc). En el estudio Edusepsis el porcentaje de cumplimiento de la administración precoz de antibióticos fue: basal: 65%, post-intervención: 71% y al año de la intervención: 56%, existiendo un amplio margen de mejora. Una limitación del estudio Edusepsis fue que no se recogió la adecuación del tratamiento antibiótico. Múltiples estudios previos han identificado peores resultados con la administración del tratamiento antibiótico inadecuado (31,33–35). Por lo tanto, el efecto beneficioso de la precocidad del tratamiento antibiótico

en la sepsis puede magnificarse administrando el antibiótico adecuado. Son necesarias también intervenciones que incrementen la adecuación del tratamiento antibiótico empírico en la sepsis. Las guías de la SSC también recomiendan reevaluar el tratamiento antibiótico posteriormente para determinar si es posible la reducción del espectro o desescalamiento (16). La no reducción del tratamiento antibiótico se asocia con peor pronóstico (36,37) y podría conducir al desarrollo de resistencias microbianas (38,39).

Dada la rápida desaparición del efecto de la intervención inicial, el amplio margen de mejora que existe en la precocidad del tratamiento antibiótico y en la adecuación de las pautas empíricas y los potenciales beneficios sobre la mortalidad de la sepsis, consideramos de gran interés hacer un esfuerzo de traslación del conocimiento focalizado en la antibioticoterapia empírica precoz. Para ello diseñamos una intervención múltiple dirigida a mejorar la precocidad y adecuación del tratamiento antibiótico empírico en la sepsis. Este proyecto, llamado Estudio ABISS-Edusepsis, es la base principal de la presente tesis doctoral y pretende evaluar el impacto de esta intervención y analizar su eficiencia.

CONTROL DEL FOCO INFECCIOSO

El término “control del foco” data desde la antigüedad y engloba todas aquellas medidas físicas que son utilizadas para controlar y eliminar el origen de la infección y modificar los factores locales que promueven el crecimiento de los microorganismos e influyen en la función normal de las defensas del huésped, incluyendo también el proceso de restaurar el estado anatómico y funcional previo a la infección. Los cuatro principios en los que se basa el control del foco son: drenaje, desbridamiento, retirada de dispositivos y restauración de la anatomía y funcionalidad del área dañada (40).

El origen de la infección en la sepsis es muy variable dando lugar a diferentes posibles focos susceptibles de ser controlados: colangitis, colecistitis, abscesos intraabdominales, perforación gastrointestinal, isquemia intestinal, pielonefritis obstructiva, infección necrotizante de tejidos blandos, artritis séptica, empiema, e infecciones de dispositivos implantados, entre otros. No todos los pacientes van a presentar un foco susceptible de ser drenado, pero, tal y como recomiendan las guías de la SSC (16), en todo paciente con

sepsis o shock séptico se debe evaluar la presencia de un foco de infección susceptible de ser erradicado mediante algún tipo de intervención.

Existe un amplio espectro de medidas para controlar el foco (percutáneas y quirúrgicas) y su utilidad en cada paciente dependerá no sólo del sitio y naturaleza de la infección, sino también del estado previo del enfermo y de la disponibilidad de los recursos tanto técnicos como humanos. En la situación ideal, el mejor método sería aquel que consiguiese eliminar totalmente el foco de infección con el mínimo de traumatismo para el paciente. La decisión de qué intervención aplicar es compleja, habiéndose de plantear de forma individual para cada paciente y haciendo, por tanto, necesario un enfoque multidisciplinar de estos enfermos.

La última actualización de las guías de la SSC del 2016, además, recomienda que el control del foco se lleve a cabo lo antes médica y logísticamente posible desde que se realiza el diagnóstico de sepsis (“*as soon as possible*”) (16). Esta recomendación ha ido modificándose a lo largo de los años, desde la recomendación del 2008 donde se proponía controlar el foco en menos de 6 horas a la recomendación de las guías del 2012 en que se amplía a las primeras 12 horas desde la presentación de la sepsis. La falta de evidencia científica debido a la dificultad para realizar apropiados estudios controlados y randomizados, algo éticamente difícil de llevar a cabo, hace que no exista una recomendación más precisa en cuanto al tiempo de realizar el control del foco. La mayoría de trabajos publicados son pequeños, observacionales y realizados en focos concretos, y no siempre en pacientes con sepsis así como tampoco en el global de los pacientes con sepsis o shock séptico.

Aunque parece lógico que el control del foco representa una medida principal en el tratamiento de la sepsis, ha recibido menos atención que otros tratamientos recomendados por la SSC. Además, el impacto de llevar a cabo una técnica del control del foco en el global de pacientes con sepsis no ha sido evaluado hasta el momento. Es por ello, que nos planteamos un análisis secundario del estudio ABISS-Edusepsis con el objetivo de evaluar la epidemiología de la necesidad del control del foco en los pacientes con sepsis y shock séptico, su papel en el manejo global de estos pacientes y analizar si un retraso en el control del foco se asocia a peor evolución.

3.- HIPÓTESIS:

Dada la importancia del control de la infección en el manejo de los pacientes con sepsis y shock séptico, el trabajo de la presente tesis doctoral pretende, mediante un programa educativo del manejo de la sepsis y el shock séptico a escala nacional, mejorar el tratamiento antimicrobiano de estos pacientes reduciendo el tiempo de administración, aumentando la proporción de pacientes que reciben el tratamiento antimicrobiano empírico adecuado, favoreciendo el desescalamiento, y por tanto, conseguir un descenso en la mortalidad.

Adicionalmente, hipotetizamos que la necesidad del control del foco infeccioso, mediante técnica percutánea o quirúrgica, es frecuente en los pacientes con sepsis y shock séptico, tiene implicaciones pronósticas y en el manejo global, y que un retraso en su aplicación se asocia a un aumento de la mortalidad.

4.- OBJETIVOS GENERALES:

OBJETIVO PRINCIPAL:

1. Evaluar el impacto de una intervención múltiple de traslación del conocimiento dirigida a mejorar el tratamiento antimicrobiano empírico de la sepsis y el shock séptico en la mortalidad.

Este objetivo se desarrolla en la publicación #1 del anexo 1.

OBJETIVOS SECUNDARIOS:

1. Evaluar la frecuencia del control del foco y su implicación en el manejo de los pacientes con sepsis y shock séptico.

2. Analizar el tiempo del control del foco y su impacto en la mortalidad.

Estos objetivos se desarrollan en la publicación #2 del anexo 2.

5.- METODOLOGÍA GENERAL:

A través del grupo de estudio Edusepsis y el grupo de trabajo de la Sociedad Española de Medicina Intensiva y Unidades Coronarias (SEMICYUC) sobre enfermedades infecciosas y sepsis (Grupo GTEIS), invitamos a 115 centros de toda España a participar en una intervención educativa nacional para mejorar el control de la infección en la sepsis: el estudio ABISS-Edusepsis. Participaron un total de 99 unidades de cuidados intensivos médico-quirúrgicas distribuidas por toda España. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación Clínica de cada centro participante. Se garantizó el anonimato de los pacientes.

RECOGIDA DE DATOS

Todas las admisiones en las UCIs procedentes del departamento de urgencias, planta de hospitalización o quirúrgicas y todos los pacientes ingresados en las UCIs, se examinaron diariamente para detectar la presencia de sepsis o shock séptico.

Debido a que el estudio se llevó a cabo entre los años 2011-2013, las definiciones empleadas para la inclusión de pacientes fueron las de la conferencia internacional de consenso del 2003 ("Sepsis 2") (26), y no las definiciones del Tercer Consenso Internacional del 2016 ("Sepsis 3"), recientemente publicadas (1). En resumen: la sepsis grave se definió como la sepsis asociada con al menos una disfunción orgánica aguda. El shock séptico se definió como insuficiencia circulatoria aguda sostenida (presión arterial sistólica < 90 mm Hg, presión arterial media < 65 mm Hg o una reducción de la presión arterial sistólica < 40 mm Hg desde el inicio) a pesar de la reanimación adecuada con volumen.

Se consideró inicio de la sepsis (hora cero) el momento en que se realiza una primera valoración compatible con sepsis (anotación médica o de enfermería), o en su defecto, el momento en que se inician las medidas de resucitación y tratamiento. En el caso de que el paciente llegase al hospital con criterios de sepsis o shock séptico, se recogía como hora cero la hora de triaje.

Se utilizó un Cuaderno electrónico de Recogida de Datos (CRDe) para registrar los datos clínicos (datos demográficos, comorbilidad, tipo y origen de la infección, escalas de gravedad) y en relación con los tratamientos administrados incluidos en las bundles de resucitación de la SSC (8) y su tiempo de administración.

Los pacientes fueron seguidos hasta la muerte o el alta hospitalaria. El desenlace principal fue la mortalidad hospitalaria. Los desenlaces secundarios incluyeron días de ventilación mecánica, días de soporte vasoactivo, días de estancia en UCI y hospital y mortalidad en UCI.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis descriptivo se incluyeron frecuencias y porcentajes para variables categóricas y medias y desviaciones estándar (SD) para variables continuas. Para comparar variables categóricas, se utilizó la prueba de Chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher, según procedía. Para comparar variables continuas, se utilizó la prueba t de Student o la prueba U de Mann-Whitney, según procedía.

Para el análisis de los datos se utilizó la versión 15.0 de SPSS (Chicago, IL, USA). La significación estadística se estableció para valores de $p < 0.05$.

OBJETIVO PRINCIPAL:

Estudio prospectivo con un diseño antes/después de un programa educacional. Se comparó una fase llamada pre-intervención donde se incluían de manera consecutiva todos los pacientes con sepsis y shock séptico que ingresaban en las UCIs participantes (Abril – Julio 2011), con la fase post-intervención, período donde se incluían de manera consecutiva todos los pacientes con sepsis y shock séptico que ingresaban en las UCIs participantes durante 4 meses después del programa educativo (Abril – Julio 2012). El programa educativo o intervención se realizó durante un período de 3 meses (Enero – Marzo 2012). Se llevó a cabo un tercer período de recogida de datos de 4 meses para el seguimiento a largo plazo (Enero – Abril 2013).

INTERVENCIÓN

Durante los 3 meses que duró la fase intervención se implementó un programa educacional múltiple que principalmente consistió en:

- Se distribuyó a cada centro el soporte para las sesiones clínicas que incluía: identificación precoz de pacientes con sepsis, sistemática de toma de muestras microbiológicas, algoritmos de tratamiento antibiótico precoz y adecuado al foco sospechado de sepsis, importancia del control quirúrgico o percutáneo del foco y casos clínicos ilustrativos. Se organizaron sesiones interactivas que incluían a todo el personal médico y de enfermería de las áreas de urgencias, UCI y plantas de hospitalización que habitualmente atienden pacientes sépticos.

- Se suministraron los algoritmos de soporte para la prescripción del tratamiento antibiótico en formato de bolsillo y póster (se permitió adaptar en función del patrón de resistencias antimicrobianas del centro) que se distribuyó a todos los asistentes a las sesiones interactivas (ver Anexo 4).

- Para ayudar en la prescripción de antibióticos, se facilitó un sistema electrónico de apoyo a la decisión clínica (<http://www.es.dgai-abx.de>).

- Se colocaron recordatorios de la importancia de la administración precoz de antibióticos en las salas de trabajo y áreas de preparación de medicación.

- Se evaluaron los stocks de antibióticos de amplio espectro de las Urgencias y UCI de los centros participantes. Se recomendó incorporar stock de antibióticos de amplio espectro en los centros que no dispusieran.

- Los asistentes a las sesiones recibían, durante la fase educacional, mensajes de texto semanales al teléfono móvil y al correo electrónico con recordatorios reiterando los puntos más importantes de la educación. Adicionalmente, se desarrolló un videojuego para poner en práctica mediante simulación clínica el manejo del paciente con sepsis (<http://www.edusepsis.org/en/training.html>).

- Se registró la intervención realizada por cada centro: número de sesiones realizadas, número de asistentes, difusión de las auditorías semanales. Se suministró información semanalmente sobre los tiempos de administración de antibióticos en cada centro y en el

global del estudio (*audit-feedback*) haciéndose difusión de esta información a todo el personal asistencial posteriormente.

RECOGIDA DE DATOS

Se recogieron, además de los datos expuestos en la metodología general, datos del tratamiento antibiótico empírico administrado, tiempo de administración, adecuación del tratamiento y desescalamiento. Se consideró el tratamiento como adecuado cuando al menos se hubiera incluido en el tratamiento antibiótico empírico un fármaco efectivo en función de la susceptibilidad en el antibiograma del microorganismo de un cultivo significativo. Se evaluó el desescalamiento del tratamiento antibiótico a las 72 horas, definido como una reducción del espectro antibiótico en función de la respuesta clínica, el resultado de los cultivos y la susceptibilidad de los patógenos identificados.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para evaluar la efectividad de la intervención, se comparó el cumplimiento de los diferentes procesos y resultados de los pacientes incluidos en el período pre-intervención frente al período post-intervención. Se realizaron las mismas comparaciones entre los pacientes incluidos en el período post-intervención y en el período largo plazo.

Se realizó un análisis de regresión lineal múltiple para determinar la asociación entre la intervención y el tiempo de administración del tratamiento antimicrobiano. Además, como análisis de sensibilidad, realizamos un modelo de regresión segmentado para estimar el efecto de la intervención en reducir el tiempo de administración del antibiótico.

Así mismo, llevamos a cabo un modelo de regresión logística múltiple por pasos para evaluar el impacto de la intervención en la mortalidad hospitalaria. Las variables incluidas en el modelo de regresión logística fueron aquellas con una relación en el análisis univariado ($p \leq 0.1$) o con una posible relación plausible con el resultado. El modelo final incluyó intervención, edad, sexo, comorbilidades, APACHE II score, SOFA score, tipo de infección y origen de la sepsis como variables independientes.

OBJETIVOS SECUNDARIOS:

Se incluyeron todos los pacientes con sepsis y shock séptico de las 99 UCIs participantes en los diferentes períodos del estudio.

Se recogió, además de los datos expuestos en la metodología general, si el paciente había precisado o no un técnica percutánea o quirúrgica para el control del foco. La decisión de llevar a cabo el control del foco se realizó de manera individual por cada clínico tratante basándose en los protocolos de cada centro. Se registró también el tiempo desde el inicio de la sepsis o el shock séptico hasta el procedimiento. Se dividieron a los pacientes en aquellos que recibieron un control del foco precoz (< 12 horas) versus tardío (≥ 12 horas) de acuerdo a las guías de la SSC del 2012 (41).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para evaluar el impacto del control del foco en los pacientes con sepsis se realizó primero un análisis comparativo de los pacientes que habían precisado control del foco frente a los que no. Así mismo, se llevó a cabo un análisis de regresión lineal múltiple con mortalidad hospitalaria y otro con mortalidad en UCI como variables dependientes y necesidad de control del foco y otros factores de confusión como variables independientes.

Para el grupo de pacientes que sí precisaron alguna técnica de control del foco, comparamos los pacientes que lo habían recibido de manera precoz (< 12 horas) frente a tardío (≥ 12 horas). Además, se estudiaron otros puntos de corte (datos no publicados, se adjuntan en el Anexo 3): < 4 horas frente a ≥ 4 horas, y otro modelo donde comparamos < 4 horas, 4-8 horas, 8-12 horas, 12-24 horas y ≥ 24 horas. Para determinar el tiempo del control del foco que mejor se asocia a mortalidad, se analizó el tiempo del control del foco como variable continua y se llevó a cabo un análisis de ROC con cálculo del área bajo la curva (AUC).

Realizamos también un análisis de regresión lineal múltiple para evaluar el impacto del tiempo del control del foco (< 12 horas vs ≥ 12 horas) en la mortalidad hospitalaria. Para comprender mejor la importancia del tiempo del control del foco, aplicamos el mismo modelo de regresión para infecciones abdominales, urológicas y de piel y tejidos blandos.

Adicionalmente, como análisis de sensibilidad, dado que la sepsis de origen urinario se asocia a menor mortalidad (42) siendo por tanto un potencial factor de confusión, se realizó un análisis secundario donde excluimos a este grupo de pacientes tanto para el análisis global como para evaluar la relación del tiempo del control del foco con la mortalidad (datos no publicados, se adjuntan en el Anexo 3).

6.- RESULTADOS:

OBJETIVO PRINCIPAL:

Completaron los períodos pre-intervención y post-intervención 77 de las 99 UCIs participantes, reclutándose un total de 2628 pacientes (1352 en la fase pre-intervención y 1276 en la fase post-intervención). El seguimiento a largo plazo se pudo hacer en 50 de las 77 UCIs (n = 830).

Comparado con los pacientes de la fase pre-intervención, los pacientes del grupo post-intervención presentaron un APACHE II discretamente menor y una mayor proporción de origen comunitario de la infección, sin encontrar otras diferencias epidemiológicas significativas (Tabla 1, Publicación 1).

Después de la intervención se produjo una mejora en el cumplimiento de las recomendaciones terapéuticas incluidas en las bundles de resucitación de la SSC (Figura 4).

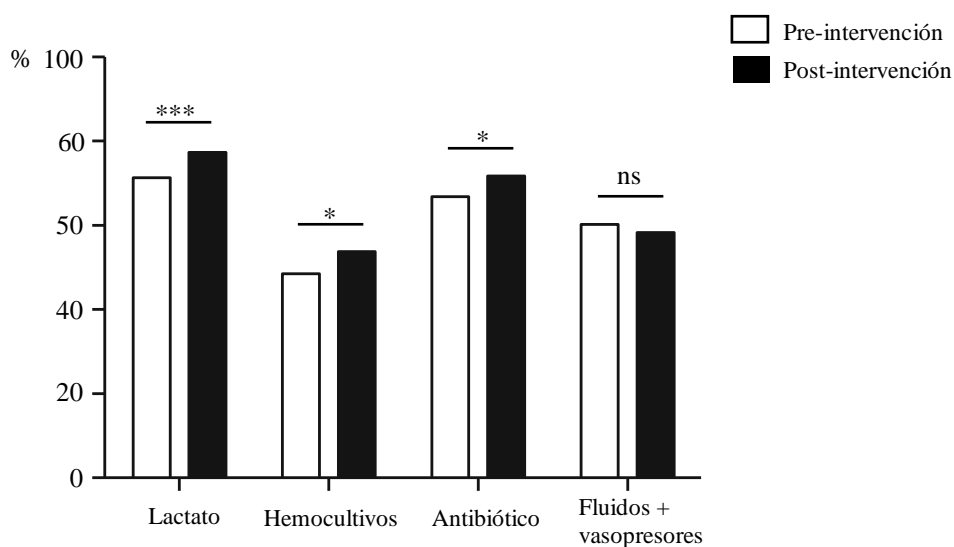


Figura 4. Cumplimiento (%) de las recomendaciones del bundle de las primeras 6 horas en los períodos pre-intervención y post-intervención. ns, no significativo; * $p < 0.05$; *** $p < 0.005$

El tiempo medio desde el inicio de la sepsis hasta la administración del primer antibiótico empírico fue significativamente más corto en el período post-intervención comparado con el período pre-intervención (2.0 (2.7) vs. 2.5 (3.6) horas; $p = 0.002$). Incluso, después de ajustar por características demográficas, severidad, tipo y origen de infección, el tiempo medio de antibiótico fue significativamente menor en el período post-intervención (-0.45 (IC 95%: -0.75 a -1.56); $p = 0.003$) mostrando una asociación entre la intervención y el tiempo de antibiótico (Tabla 1, Material suplementario de la Publicación 1).

La Figura 5 muestra el tiempo medio de antibiótico desde el inicio de la sepsis por mes en los períodos pre-intervención (mes 1 al mes 4) y post-intervención (mes 1 al mes 4). El análisis de regresión segmentada mostró un cambio significativo en el tiempo de antibiótico (-0.92 (IC 95%: -1.51 a -0.33); $p = 0.010$), indicando un cambio abrupto efecto de la intervención educativa (ver también Tabla 2, Material suplementario de la Publicación 1).

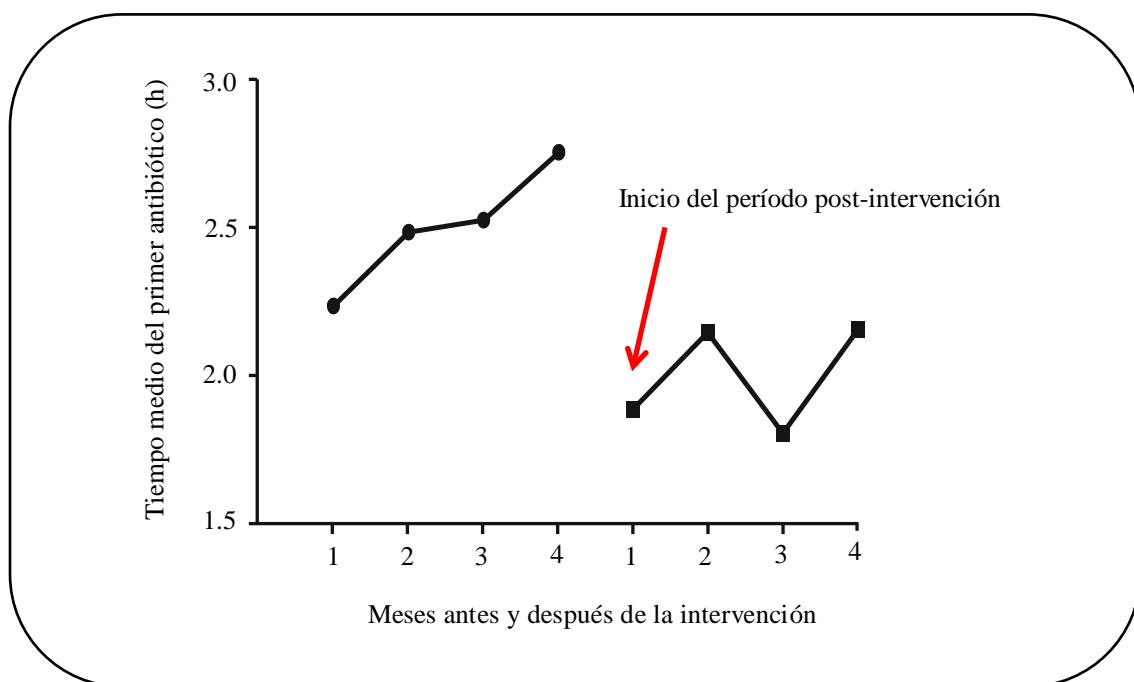


Figura 5. Análisis de regresión segmentada de datos. Tiempo medio desde el inicio de la sepsis hasta la administración del tratamiento antimicrobiano antes y después del programa educativo. Se excluyeron los pacientes con antibiótico previo al inicio de la sepsis ($n = 858$)

La proporción de pacientes que recibió el tratamiento antibiótico empírico inapropiado disminuyó del 8.9% en el grupo pre-intervención hasta el 6.5% en el grupo post-intervención ($p = 0.024$) (Figura 6A) y la proporción de pacientes a quienes se desescaló el tratamiento antibiótico fue mayor en el grupo post-intervención (16.3% vs 20.1% en el grupo post-intervención; $p = 0.004$) (Figura 6B).

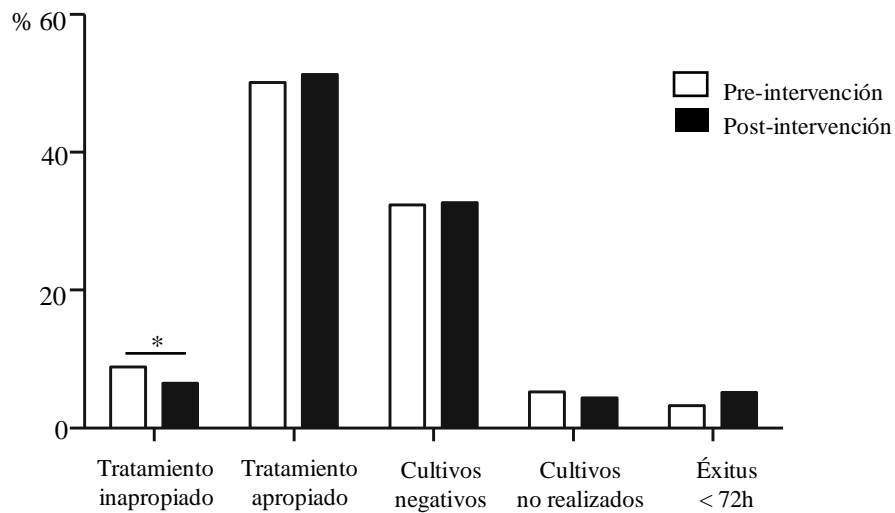


Figura 6A. Evaluación del tratamiento antibiótico a las 72h. * $p < 0.05$

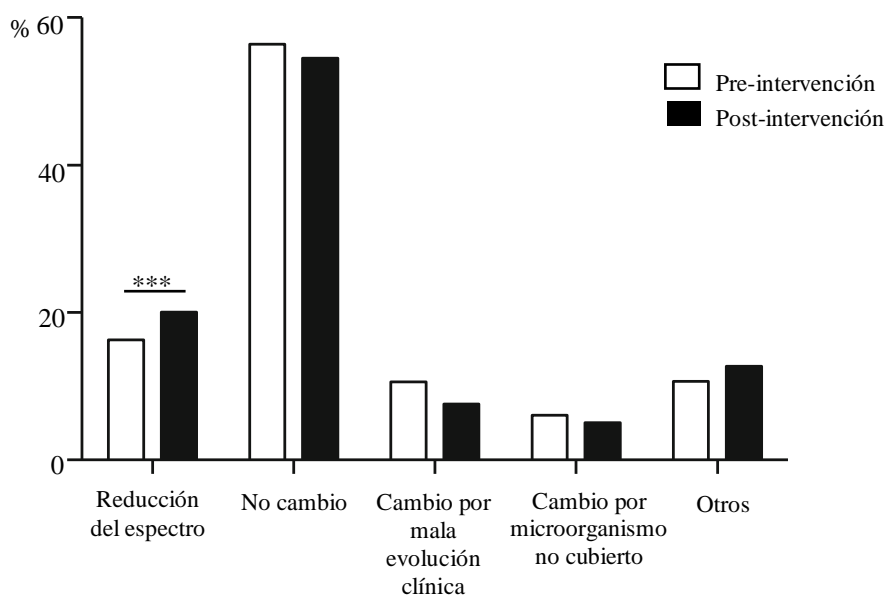


Figura 6B. Cambio del tratamiento antibiótico a las 72h. *** $p < 0.005$

No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en los días de ventilación mecánica (VM) y días de tratamiento vasopresor, así como tampoco en los días de estancia en UCI y hospitalaria entre los períodos pre y post-intervención. La mortalidad hospitalaria global fue del 29.9% no encontrándose diferencias entre los dos períodos (Tabla 1).

Tabla 1. Días de ventilación mecánica y vasopresores, días de estancia en UCI y hospital, mortalidad en UCI y hospital, en los períodos pre-intervención y post-intervención

	Grupo pre-intervención (n = 1352)	Grupo post-intervención (n = 1276)	P
Días de VM, media (DE)	6.9 (14.4)	6.6 (12.4)	0.577
Días de vasopresores, media (DE)	4.0 (8.0)	4.3 (7.0)	0.369
Días de estancia en UCI, media (DE)	12.0 (17.0)	11.5 (14.9)	0.443
Días de estancia hospitalaria, media (DE)	30.0 (29.7)	28.4 (28.9)	0.161
Mortalidad, n (%)			
UCI	332 (24.6)	301 (23.6)	0.562
Hospital	412 (30.5)	375 (29.4)	0.544

VM, ventilación mecánica; DE, desviación estándar; UCI, unidad de cuidados intensivos.

El análisis de regresión logística no mostró relación entre la intervención y la mortalidad hospitalaria (Tabla 2).

Tabla 2. Análisis multivariado de factores de riesgo para mortalidad hospitalaria

	OR	IC 95%	P
Grupo intervención	1.08	0.89-1.31	0.419
Edad^a	1.02	1.01-1.03	<0.001
Sexo^b	0.82	0.67-1.01	0.057
SOFA^a	1.11	1.07-1.15	<0.001
APACHE II^a	1.08	1.06-1.10	<0.001
CHARLSON^a	1.06	1.02-1.11	0.005
Tipo de infección^c			
Nosocomial	2.03	1.61-2.56	<0.001
UCI	2.49	1.61-3.87	<0.001
Asociada a la asistencia sanitaria	1.33	0.99-1.79	0.058
Origen de la sepsis^d			
Abdominal	0.79	0.63-1.00	0.051
Urinaria	0.25	0.18-0.35	<0.001
Meningitis	1.11	0.60-2.05	0.742
Piel y tejidos blandos	0.69	0.47-1.03	0.072
Bacteriemia por catéter	0.54	0.27-1.09	0.084
Otras infecciones	1.00	0.66-1.52	0.999

OR, odds ratio; IC, intervalo de confianza; SOFA, Sequential Organ Failure Assessment score; APACHE II, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II score; UCI, Unidad de Cuidados Intensivos.

^aPor cada punto de aumento. ^bComparado con sexo masculino. ^cComparado con infección comunitaria. ^dComparado con infección respiratoria.

Seguimiento a largo plazo

En las 50 UCIs que hicieron el seguimiento a largo plazo, no hubo diferencias destacables entre los pacientes del grupo post-intervención y el grupo largo plazo, a excepción de una mayor proporción de neumonía en el grupo de largo plazo (Tabla 3, Material suplementario de la Publicación 1). El porcentaje de pacientes que cumplieron las medidas de resucitación se mantuvo estable con respecto al período post-intervención. El tiempo medio de administración del antibiótico aumentó discretamente pero sin diferencia estadísticamente significativa respecto a la post-intervención, manteniéndose estable también el desescalamiento antibiótico a las 72 horas (Tabla 4, Material suplementario de la Publicación 1). No se encontraron diferencias en la mortalidad (Tabla 5, Material suplementario de la Publicación 1).

OBJETIVOS SECUNDARIOS:

Control del foco vs no control del foco

Durante los 3 períodos del estudio ABISS-Edusepsis se incluyeron un total de 3663 pacientes con diagnóstico de sepsis o shock séptico; el 32% (1173) precisaron alguna técnica del control del foco, percutánea (25.4%) o quirúrgica (74.6%). Las técnicas utilizadas para el control del foco se adjuntan en el Anexo 2 (Apéndice S2, Material suplementario de la Publicación 2). Cuando comparamos los pacientes que precisaron alguna técnica del control del foco frente a los que no (la decisión de controlar el foco era llevada a cabo por el equipo tratante del paciente), encontramos diferencias significativas tanto demográficas como clínicas y de tratamiento recibido. En primer lugar, los pacientes que precisaron control del foco presentaban más edad, mayor proporción de shock y un mayor número de fallos orgánicos en las primeras 6 horas desde el inicio de la sepsis. Además, presentaban una mayor proporción de bacteriemia y mayores niveles en sangre de proteína C reactiva (PCR) y procalcitonina (PCT) en las primeras 24h. El origen nosocomial también fue más frecuente en los pacientes con control del foco. Las diferencias más importantes se resumen en la Tabla 3 (para más información ver Tabla 1, Publicación 2).

Tabla 3. Características clínicas y demográficas para el global de pacientes, el grupo de pacientes que precisó control del foco y el grupo que no precisó control del foco

	Global n = 3663	NO Control foco n = 2490 (68%)	Control foco n = 1173 (32%)	<i>P</i>
Edad (años), media (DE)	64 (15.1)	62.8 (15.2)	66.7 (14.6)	< 0.001
Shock, n (%)	2497 (68.2)	1630 (65.5)	867 (73.9)	< 0.001
Charlson, media (DE)	2.6 (2.3)	2.6 (2.3)	2.7 (2.2)	0.531
Nosocomial, n (%)	780 (21.3)	443 (17.8)	337 (28.7)	< 0.001
PCR (mg/dl) ^a , media (DE)	24.2 (13.7)	23.6 (13.9)	25.5 (12.9)	< 0.001
PCT (ng/dl) ^b , media (DE)	26.2 (37.6)	24.1 (34.7)	31.2 (43)	0.001
Bacteriemia, n (%)	1211 (40.1)	821 (37.9)	390 (45.5)	< 0.001
ATB apropiado, n (%)	1911 (51.9)	1231 (49.4)	670 (57.1)	< 0.001
Fallos orgánicos < 6 horas (%)				
Hemodinámico	3019 (82.4)	1994 (80.1)	1025 (87.4)	< 0.001
Renal	2068 (56.5)	1351 (54.3)	717 (61.1)	< 0.001
Hepático	606 (16.5)	386 (15.5)	220 (18.8)	0.013
Coagulación	1143 (31.2)	749 (30.1)	394 (33.6)	0.032
Hiperlactatemia	1630 (44.5)	1056 (42.4)	574 (48.9)	< 0.001

^an = 2763 pacientes. ^bn = 2084 pacientes. DE, desviación estándar; PCR, proteína C reactiva; PCT, procalcitonina; ATB, antibiótico.

El origen de la infección también difirió entre un grupo y otro, siendo el abdominal más frecuente en los pacientes con control del foco (n = 788; 67.2%) y el respiratorio en los pacientes que no requirieron control del foco (n = 1189; 47.8%) (Figura 7).

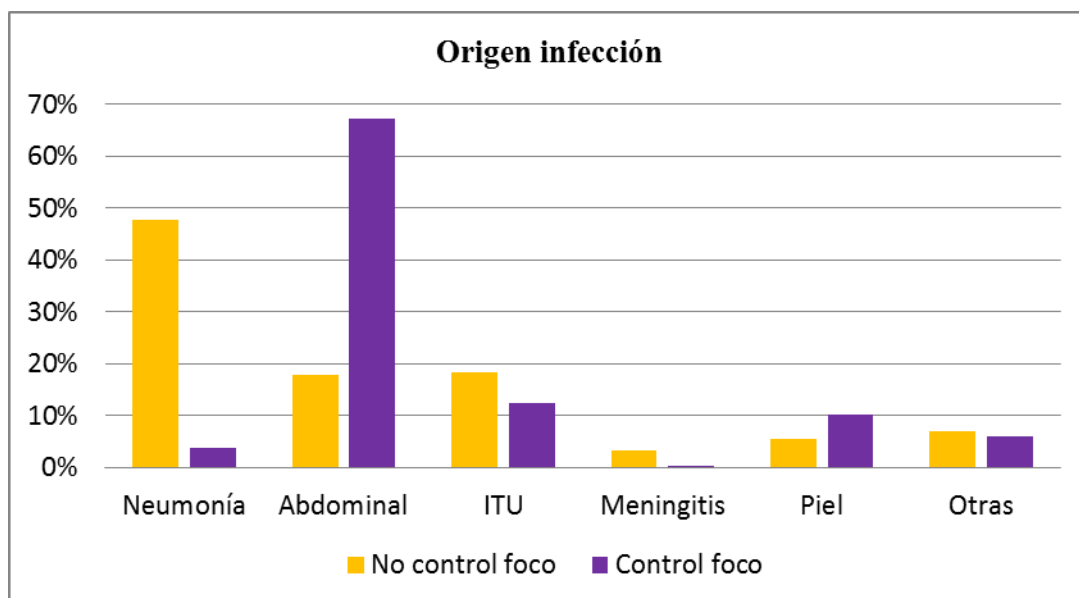


Figura 7. Origen de la infección (%) en los pacientes que precisaron control del foco comparado con los pacientes que no precisaron control del foco. ITU, infección del tracto urinario.

Los pacientes que precisaron alguna técnica del control del foco recibieron significativamente un peor tratamiento inicial (Figura 8): menor medición de lactato en plasma, menor obtención de hemocultivos y administración más tardía del tratamiento antibiótico empírico inicial.

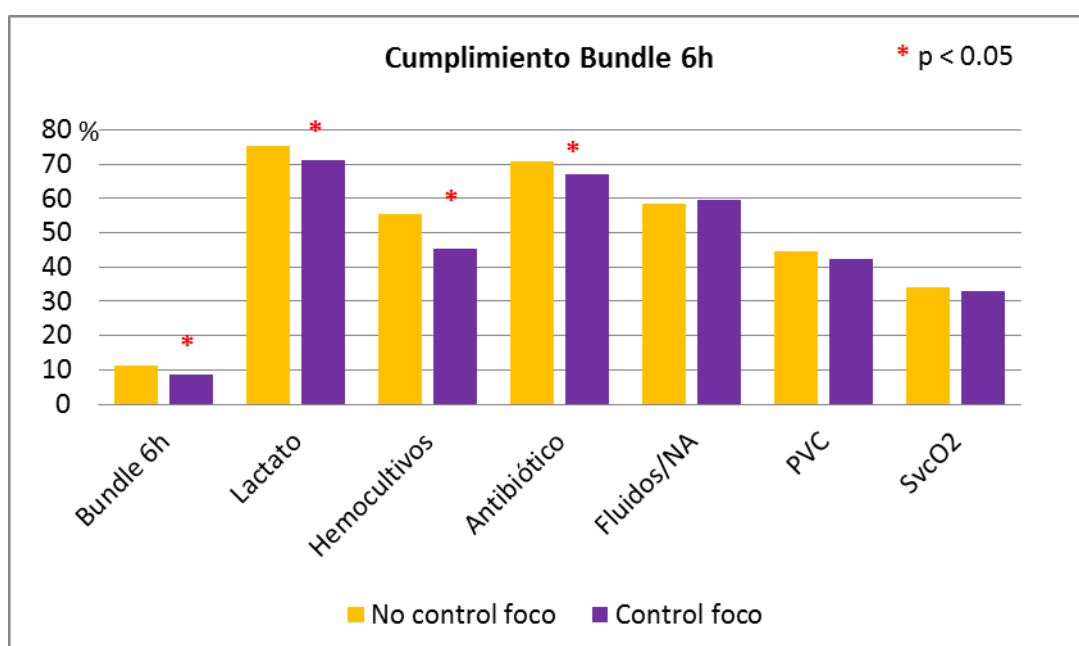


Figura 8. Cumplimiento (%) de las bundle de resucitación de la SSC en los pacientes que precisaron control del foco comparado con los pacientes que no precisaron control del foco. NA, noradrenalina; PVC, presión venosa central; SvcO₂, saturación venosa central de oxígeno.

El grupo de pacientes que requirió control del foco precisó más días de tratamiento vasopresor y presentó una estancia hospitalaria significativamente mayor (32.5 vs 27.4 días; $p < 0.001$). La mortalidad en UCI fue menor en los pacientes que requirieron control del foco (21.2% frente a 25.1%; $p = 0.010$), siendo la mortalidad hospitalaria similar en los dos grupos (Tabla 3, Publicación 2).

El análisis multivariado ajustado para factores de confusión mostró que los pacientes que precisaron control del foco presentaron una mortalidad menor tanto de UCI (Tabla S1, Material suplementario de la Publicación 1) como hospitalaria (OR 0.809 [IC 95%, 0.658–0.994]; $p = 0.044$) (Figura 9).

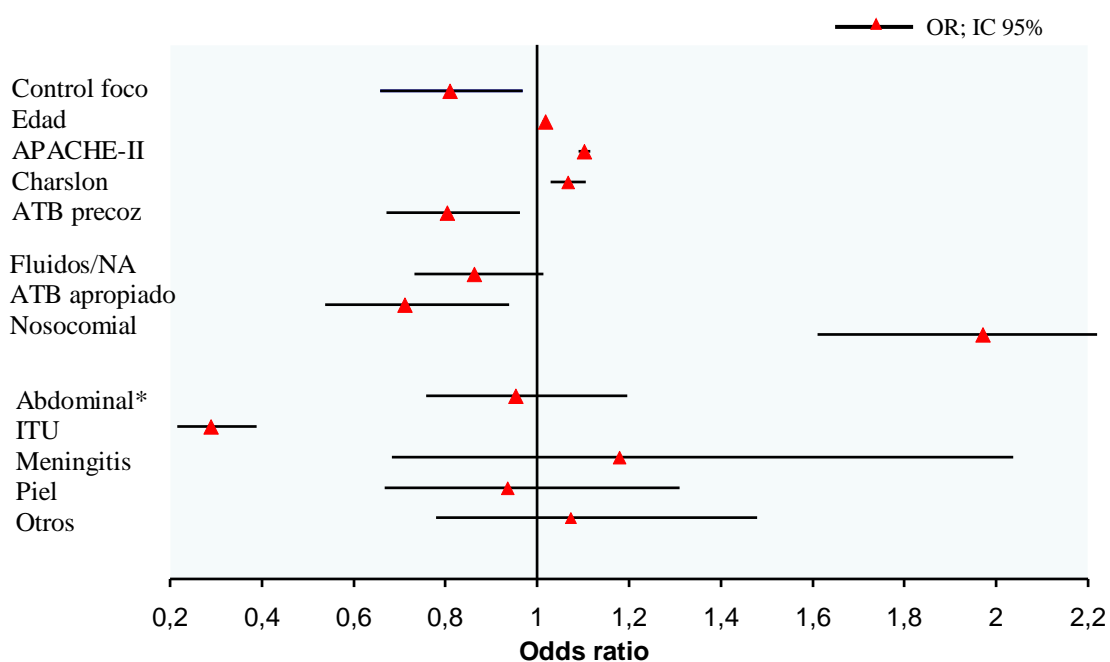


Figura 9. Análisis multivariado de factores de riesgo para mortalidad hospitalaria para el global de pacientes ($n = 3663$). *Neumonía como referencia.

OR, odds ratio; IC, intervalo de confianza; APACHE II, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II score; NA, noradrenalina; ATB, antibiótico; ITU, infección del tracto urinario.

Tiempo del control del foco

El tiempo del control del foco desde el inicio de la sepsis se registró en 1090 pacientes de los 1173 que precisaron alguna técnica del control del foco. En el 75.7% (n = 825) la técnica se llevó a cabo en las primeras 12 horas desde el diagnóstico de la sepsis. Cuando comparamos los pacientes con control precoz del foco (< 12 horas) frente a tardío (\geq 12 horas), no encontramos diferencias epidemiológicas significativas a excepción de una mayor proporción de bacteriemia en el grupo tardío y una mayor proporción de origen abdominal en el precoz (Tabla S2, Material suplementario de la Publicación 2). Los pacientes con control del foco precoz recibieron una mejor reanimación hemodinámica inicial (Tabla S3, Material suplementario de la Publicación 2). No se observaron diferencias significativas entre el grupo precoz y el grupo tardío en días de estancia en UCI/hospitalaria ni en mortalidad de UCI/hospitalaria (Tabla 4).

Tabla 4. Días de VM y vasopresores, días de estancia en UCI y hospital, mortalidad en UCI y hospital en el grupo con control precoz del foco infeccioso frente al tardío.

	Grupo control del foco n = 1090	Control foco < 12 hr n = 825	Control foco \geq 12 hr n = 265	p
Días de VM, media (DE)	7.1 (13.1)	7.1 (12.9)	7.1 (13.9)	0.995
Días de vasopresores, media (DE)	4.8 (8.1)	4.6 (7.5)	5.4 (9.7)	0.168
Días de estancia en UCI, media (DE)	12.2 (15.3)	12.1 (15.2)	12.6 (15.4)	0.518
Días de estancia hospitalaria, media (DE)	32.3 (31.3)	31.9 (29.7)	31.6 (28.5)	0.884
Mortalidad, n (%)				
UCI	226 (20.7)	172 (20.8)	54 (20.4)	0.869
Hospital	299 (27.4)	228 (27.6)	71 (26.8)	0.789

Hr, horas; VM, ventilación mecánica; DE, desviación estándar; UCI, unidad de cuidados intensivos.

El análisis mediante curvas ROC para evaluar el tiempo del control del foco como predictor de mortalidad mostró un AUC de 0.504 ($p = ns$) (Figuras 1, 2 y 3, Material suplementario de la Publicación 2). Adicionalmente, se estudiaron otros puntos de corte de tiempo del control del foco: < 4 horas frente a ≥ 4 horas, y otro modelo donde comparamos < 4 horas, 4-8 horas, 8-12 horas, 12-24 horas y ≥ 24 horas. En ninguno de ellos encontramos asociación entre el tiempo del control del foco y mortalidad (Tablas 1 y 2 del Anexo 3, datos no publicados). El análisis de regresión múltiple, no mostró tampoco asociación entre el control del foco tardío y mortalidad (Tabla S8, Material suplementario de la Publicación 2).

Dado que la sepsis de origen abdominal, urinaria y piel y tejidos blandos precisa con mayor frecuencia una técnica del control del foco, realizamos en estos subgrupos un análisis univariado y multivariado ajustado por factores de confusión no encontrando diferencias significativas en la mortalidad entre el control del foco precoz y el tardío (Tablas S4 a S6 y Tablas S9 a S11, Material suplementario de la Publicación 2).

En el análisis de sensibilidad donde excluimos los pacientes con sepsis de origen urinario del global de pacientes, observamos que precisar alguna técnica del control del foco mantiene asociación con una menor mortalidad en UCI (Tabla 4, Anexo 3, datos no publicados) la cual persiste, tanto en UCI como hospitalaria, tras ajustar por múltiples factores de confusión (Tabla 5 Anexo 3, datos no publicados). El análisis de regresión logística multivariable en pacientes con control del foco pero excluyendo pacientes con infecciones urinarias no mostró relación entre el control precoz del foco y menor mortalidad (Tabla 6, Anexo 3, datos no publicados).

7.- DISCUSIÓN GENERAL:

Los resultados de la presente tesis doctoral apoyan la importancia del adecuado manejo infeccioso en los pacientes con sepsis y shock séptico. La administración del tratamiento antimicrobiano de manera precoz y apropiada y la búsqueda del origen de la infección y posterior drenaje del foco si lo hay, son de vital importancia en estos pacientes.

Intervención múltiple dirigida a mejorar la antibioticoterapia empírica en la sepsis

Los resultados principales de nuestro trabajo de tesis doctoral demuestran que una intervención educativa a gran escala mejora el uso general de antibióticos en la sepsis mejorando la eficacia, al reducir el tiempo desde el inicio de la sepsis hasta la administración del primer antibiótico y aumentando la proporción de pacientes que reciben un tratamiento empírico apropiado y, mejorando la seguridad, al aumentar la proporción de pacientes que reciben un adecuado desescalamiento antibiótico.

Estos resultados refuerzan la creciente literatura que muestra que las intervenciones educativas pueden mejorar la calidad asistencial en diferentes contextos y condiciones (32,43–46). Dado que las intervenciones múltiples parecen ser más efectivas que los enfoques más limitados para cambiar un determinado comportamiento (47,48), incluimos en nuestra intervención nuevas estrategias educativas con el objetivo de fortalecer y reforzar el conocimiento. Estas estrategias consistían en recordatorios semanales mediante mensaje de texto al teléfono móvil o vía mail al personal responsable del paciente séptico y la posibilidad de participar en un juego educativo de simulación de manejo de pacientes sépticos, ambas estrategias respaldadas por experiencias más limitadas (49–52).

Las guías internacionales de la SSC para el manejo de los pacientes con sepsis y shock séptico recomiendan administrar el tratamiento antibiótico lo antes posible y dentro de la primera hora desde el reconocimiento de la sepsis y, además, que éste sea adecuado y por lo tanto de amplio espectro. Esta recomendación, incluso, se está introduciendo en determinados lugares como medida obligatoria o de calidad (22,23,53). Ya en los años 80 se empezó a reconocer la importancia del antibiótico precoz en el tratamiento de la meningitis y desde entonces son muchos los estudios que apoyan esta recomendación, no

sólo comportando un peor pronóstico en términos de mortalidad sino también asociando este retraso antibiótico con otros efectos adversos como son más días de estancia hospitalaria o un mayor número de fallos orgánicos (54–57). El primer estudio que muestra una asociación lineal entre el retraso en el tratamiento antibiótico y la mortalidad es un trabajo realizado por Kumar et al (58) en 2731 pacientes con shock séptico donde encuentran que la mortalidad hospitalaria disminuye un 7% por cada hora de retraso en el inicio del tratamiento antibiótico desde el inicio de hipotensión. Los estudios más recientes, realizados en un gran número de pacientes con sepsis o shock séptico reafirman este concepto. Por ejemplo, Ferrer et al. (32) realizaron un análisis retrospectivo de los datos de la SSC que incluyó a 17990 pacientes con sepsis y shock séptico de 165 UCIs entre 2005 y 2010 confirmando que la administración tardía de antibióticos se asocia con un aumento de la mortalidad hospitalaria. Más recientemente, en una gran muestra multicéntrica de pacientes con sepsis, Liu et al. (59) encuentran una asociación lineal entre el retraso en la administración del antibiótico y la mortalidad, siendo el beneficio más marcado en los pacientes con shock. En el análisis multivariante, por cada hora de retraso la probabilidad de muerte aumentó desde la primera hora siendo el impacto más marcado en los pacientes con shock (OR 1.14; IC 95% 1.06-1.23; aumento en la mortalidad absoluta 1.8%; IC 95% 0.8-3%; P = 0.001).

En nuestro trabajo, a pesar de la mejora significativa en la reducción del tiempo de inicio del tratamiento antibiótico, no obtuvimos una disminución significativa de la mortalidad. El grupo MEDUSA recientemente ha publicado los datos de un estudio multicéntrico, educativo y randomizado que incluyó a 4183 pacientes con sepsis y shock séptico (60). Aunque el riesgo de muerte aumentó en un 2% por hora de retraso en el inicio del tratamiento antimicrobiano, la intervención no pudo reducir ni el tiempo medio del tratamiento antimicrobiano (1.5 vs. 2.0 h, p = 0.41) ni la mortalidad. Un reciente metaanálisis, que incluyó a más de 16000 pacientes con sepsis y shock séptico, no encontró un beneficio significativo de administrar el tratamiento antibiótico de manera precoz (61).

Una posible explicación de estos resultados contradictorios podría estar en relación con la incertidumbre diagnóstica con respecto a la sepsis y el posible daño asociado con antibióticos innecesarios. Reconocer la sepsis no es una tarea sencilla, y a pesar de que con la última actualización de las definiciones (SEPSIS-3) se intenta detectar a los pacientes más graves y de manera más uniforme (1), su definición es un concepto teórico y no existe

una prueba diagnóstica o un biomarcador específico para detectarla. La heterogeneidad biológica y clínica en estos pacientes (edad, comorbilidades, otros factores como el requerir una cirugía urgente, el tratamiento previo o el origen de infección) le añaden una mayor complejidad. Esto puede llevar a infra e incluso supra-diagnosticar la sepsis (62). Además, el proceso de atención inicial a la sepsis requiere que en un período muy corto de tiempo se lleven a cabo varias medidas terapéuticas. Toda esta complejidad puede hacer que el médico responsable opte por utilizar un antibiótico o combinación de antibióticos de amplio espectro y en dosis elevadas. Cumplir con la recomendación de las guías puede aportar ventajas, pero también conlleva una serie de riesgos: tratamiento antibiótico innecesario de pacientes sin sepsis, no toma de muestras microbiológicas, efectos secundarios del tratamiento antibiótico y aumento de resistencias en el hospital y en la comunidad por el uso excesivo de antibióticos de amplio espectro (63). Existe un preocupante aumento de resistencia a los antimicrobianos considerándose ya una crisis global (64). Además, los antibióticos en sí también causan daño, por ejemplo, lesión orgánica, disfunción mitocondrial, impacto en el microbioma y el crecimiento excesivo de hongos y *Clostridium difficile* (64–67). Seguir las recomendaciones de la SSC implica, por tanto, adoptar una serie de medidas posteriormente. En primer lugar, esta medida obligatoria en relación a la antibioticoterapia, debe ir asociada a una evaluación posterior. Es necesario el desescalamiento antibiótico en función de los resultados microbiológicos e incluso, aun siendo negativos o no disponer de ellos, habría que valorarlo si la evolución del paciente es favorable e incluso retirarlos si se descarta infección bacteriana (68,69). La evidencia científica apoya la importancia de la administración de antibióticos de manera “agresiva” e inmediata en los pacientes más graves, con rápido deterioro y en los que presentan shock (20,59,64,70). Sin embargo, si existe incertidumbre diagnóstica, los clínicos deben tratar de medir la gravedad de la enfermedad y la probabilidad de infección (62). Nuestro trabajo de tesis doctoral no sólo consigue acortar el tiempo de antibiótico, sino que, tras la educación, el tratamiento apropiado y el desescalamiento aumentan. La constante innovación en las técnicas microbiológicas de diagnóstico rápido debería también contribuir a identificar precozmente tratamientos inadecuados.

Impacto del control del foco quirúrgico o percutáneo en la sepsis

Los datos de nuestro segundo trabajo de tesis doctoral demuestran la importancia del control del foco en pacientes con sepsis y shock séptico. Este estudio muestra, en más de 3000 pacientes con sepsis y shock séptico, que aquellos que precisan alguna técnica del control del foco, a pesar de ser un grupo de enfermos más graves y con un peor manejo inicial de acuerdo a las recomendaciones de la SSC, presentan una menor mortalidad.

En nuestro estudio, un tercio de los pacientes que ingresan en UCI con diagnóstico de sepsis o shock séptico requiere alguna técnica del control del foco. Hasta la fecha, sólo hay otro trabajo publicado que evalúe la necesidad del control del foco en el global de los pacientes con sepsis. Se trata de un estudio multicéntrico realizado en Alemania durante el mismo período de tiempo que nuestro estudio en el cual el 41.7% de los 1011 pacientes con sepsis o shock séptico incluidos requirió alguna técnica del control del foco (71).

Nuestro trabajo aporta información interesante, no estudiada previamente, en cuanto a las diferencias que presentan los pacientes sépticos que precisan o no control del foco. Los pacientes que requieren control del foco presentan una mayor proporción de shock, mayor disfunción multiorgánica (mayor proporción de disfunción renal, cardiovascular, hepática, coagulopatía e hiperlactatemia), y mayores tasas de bacteriemia y de niveles de PCR y PCT en las primeras 24 horas. Tanto la PCR como la PCT son biomarcadores que se correlacionan con la respuesta inflamatoria e incluso con la gravedad de la sepsis y la disfunción orgánica (72–75). Esta mayor respuesta inflamatoria en los pacientes sometidos a control del foco, asociada a una mayor disfunción orgánica, se podría explicar por la propia manipulación de un foco con una alta carga microbiana (42,76) Además, como podemos observar, se trata de dos poblaciones claramente diferentes en cuanto el origen de la infección: los pacientes que precisan control del foco generalmente tienen infecciones intra-abdominales, infecciones necrotizantes de tejidos blandos, nefropatía obstructiva o infecciones asociadas a catéteres externos. A la inversa, los pacientes sépticos que no precisan control del foco generalmente tienen neumonía o infecciones del sistema nervioso central (SNC). El foco anatómico de infección se asocia de manera independiente con la mortalidad tal y como muestra el estudio realizado por Leligdowicz et al. (42) en más de 7000 pacientes con sepsis y shock séptico, donde la isquemia intestinal o la infección diseminada son los focos con mayor mortalidad, focos con alta carga bacteriana. Pero no

solo eso, pueden existir diferencias en la naturaleza de los patógenos infectantes en cada sitio anatómico así como también en las condiciones del tejido local y la capacidad de reparación o la tolerancia funcional a la intervención. Es posible que las diferencias en los resultados estén en parte relacionadas con estas características además de con el propio procedimiento, percutáneo o quirúrgico, del control del foco.

Cuando comparamos ambos grupos, objetivamos también que los pacientes que precisaron control del foco presentaban más edad y mayor proporción de infecciones de origen nosocomial, factores asociados de forma independiente con la mortalidad (77).

Otra diferencia importante que encontramos entre estos dos grupos de pacientes es en relación al manejo inicial que recomiendan las guías de la SSC: aunque los pacientes que requieren control del foco reciben una antibioterapia más apropiada (el poder obtener una muestra dirigida del tejido infectado permite una determinación mejor del microorganismo), el tiempo hasta la administración del primer antibiótico fue más prolongado en este grupo. Además, el cumplimiento de otras medidas de la bundle de resucitación fue peor en los pacientes que requirieron control del foco. Una posible explicación para este peor manejo inicial puede ser debida a que en estos pacientes se prioriza el llevar a cabo el control del foco frente al resto de medidas recomendadas por la SSC.

Un estudio retrospectivo que revisó los hallazgos macroscópicos en las autopsias de 235 pacientes quirúrgicos que murieron por sepsis o shock séptico en UCI, encontró en aproximadamente el 80% de ellos la persistencia de un foco séptico no drenado o mal drenado, lo que sugiere que la necesidad del control del foco puede estar poco reconocida (78).

Por lo tanto, aunque los pacientes que requieren control del foco presentan un mayor riesgo de muerte que los que no, su mortalidad es menor incluso después del ajuste por factores de confusión. Estos hallazgos apoyan firmemente la importancia del control del foco y por tanto eliminar la carga microbiana, con el fin de eliminar/controlar el trigger infeccioso que haría que la disfunción orgánica o el shock progresen, tal y como propone Kumar en una revisión reciente sobre la fisiopatología de la sepsis (14) y que se expone en la introducción de la presente tesis doctoral. La falta de un foco drenable, es decir, el hecho

de no poder eliminar físicamente el foco infeccioso, parece estar asociado con un peor resultado.

Tiempo del control del foco

Aunque el control del foco es esencial para el manejo exitoso de los pacientes con sepsis y shock séptico, el momento ideal para llevarlo a cabo no está bien definido. Nuestro trabajo no ha podido demostrar relación entre el control del foco tardío y mayor mortalidad. La última actualización de las guías de la SSC recomienda que el control del foco se realice lo antes posible desde que se presenta la sepsis (16). Esta recomendación ha ido cambiando desde las guías 2008 donde se debía realizar el control del foco en las primeras 6 horas desde el diagnóstico, a las guías del 2012 donde el margen era de hasta 12 horas. Las guías principalmente se basan en estudios observacionales pequeños como por ejemplo un estudio retrospectivo realizado en 106 pacientes con shock séptico e infecciones necrotizantes de tejidos blandos en los que realizar la cirugía pasadas 14 horas se asoció de forma independiente con la mortalidad hospitalaria (79). Otros estudios realizados también en pacientes con infección de partes blandas muestran la importancia del control precoz pero con tiempos que varían de las 2 a las 24 horas (80–82). Existen otros trabajos llevados a cabo en sepsis de origen abdominal que muestran la relación entre el tiempo del control del foco y peor evolución (83). Por ejemplo, en un estudio retrospectivo publicado recientemente y realizado en 76 pacientes con sepsis secundaria a perforación intestinal, cada hora de retraso de la cirugía se asoció a menor supervivencia (84). Pero no todos los trabajos muestran estos resultados positivos; un estudio realizado en una gran población de pacientes con peritonitis fecaloidea no encontró relación entre el tiempo de control del foco y mortalidad (85). Solo hay otro estudio que evalúe el tiempo del control del foco en el global de pacientes con sepsis y shock séptico (60): este reciente trabajo multicéntrico concluye que los pacientes con control del foco quirúrgico posterior a las 6 horas desde el inicio de la sepsis tuvieron una mayor mortalidad a los 28 días (35.6% vs. 27.9%, $p < 0.001$).

En nuestra población, los pacientes que recibieron control precoz del foco también recibieron una mejor resucitación hemodinámica, lo que sugiere que estos pacientes podrían haber estado más graves; sin embargo, no encontramos otras diferencias significativas entre ambos grupos. Se podría argumentar que los pacientes que tuvieron

intervenciones posteriores posiblemente tengan una tasa de mortalidad más baja que la intervención temprana si la práctica clínica es proceder de inmediato al control del foco solo para el paciente más crítico. Parece que hay al menos tres razones potenciales por las cuales los médicos retrasarían el control del foco necesario en pacientes con sepsis:

(1) que el foco de la infección no fuera clínicamente evidente en la evaluación inicial, y que se hiciera más evidente con el tiempo durante un período en que el paciente se encontraba en una condición más estable;

(2) otra posibilidad es que los médicos optaran electivamente por demorar la intervención para estabilizar la hemodinámica y el estado fisiológico del paciente y realizar posteriormente la intervención;

(3) finalmente, es posible que la intervención quirúrgica se retrasara específicamente para permitir que el área de necrosis o la formación de abscesos se localice y se defina para así conseguir una intervención quirúrgica más adecuada (como el caso de pancreatitis necrotizante).

Por varias razones, es posible que los pacientes más enfermos se trataran con una intervención temprana, mientras que los pacientes menos enfermos se trataran con una intervención posterior. Esto sesgaría el estudio a favor de una mayor mortalidad en pacientes con intervención temprana versus intervención tardía. Hasta que se realice un estudio en el que exista una aleatorización formal de los pacientes para el control del foco precoz versus tardío, esto seguirá siendo una pregunta sin respuesta.

Nuestro trabajo apoya la importancia de controlar o drenar el foco infeccioso cuando está presente. Cuándo llevarlo a cabo sigue siendo una pregunta difícil de responder. Cada paciente presenta su propio conjunto único de diferentes circunstancias, comorbilidades, estado funcional inmune, etc., que podrían favorecer un enfoque sobre otro. Es probable que exista una gradación de la relación riesgo-beneficio de la intervención precoz a la tardía. En estudios con animales, es posible demostrar un umbral de concentración de carga bacteriana letal a pesar de los intentos terapéuticos de salvar la vida a estos animales (14,58). Una situación similar probablemente existe en los humanos, pero la patogenicidad del organismo infectante, las capacidades inmunitarias del huésped y las reservas

fisiológicas de cada paciente séptico son muy variables y, en última instancia, determinarán el resultado (86).

Los resultados de nuestro segundo trabajo de tesis doctoral, no justifican que los clínicos adopten un abordaje indiferente en esta población de pacientes. Más bien, nuestro estudio apoya la idea de que la medicina y la cirugía personalizadas son el enfoque óptimo para decidir en qué momento es mejor realizar el control del foco. Algunos pacientes necesitarán una intervención precoz, mientras que en otros probablemente se pueda posponer hasta que su estado clínico haya mejorado. Es difícil concebir una situación en la que se pueda diseñar un ensayo clínico prospectivo, aleatorizado para determinar rigurosamente el momento óptimo para realizar el control del foco en pacientes sépticos. La evidencia actual indica que es obligatorio un examen cuidadoso del foco de infección que pueda ser drenado en todos los pacientes sépticos. El momento de las intervenciones de control del foco, en caso de que surja la necesidad, es una decisión desafiante, difícil, individual, que debe tomarse en base a la totalidad de la evidencia para cada paciente.

Limitaciones

El diseño antes y después de nuestro estudio tiene debilidades inherentes al propio diseño como la influencia de las tendencias seculares que puede ser difícil de separar de los efectos de la intervención. No utilizar un grupo control hace que sea imposible asegurar que los cambios observados sean debidos a la intervención. Sin embargo, durante los tres períodos del estudio no se realizaron cambios importantes en el protocolo. Además, en nuestro estudio realizamos un análisis de regresión segmentado, un método potente para estimar los efectos de una intervención en series de tiempo interrumpido (87). En segundo lugar, evaluamos el tratamiento antimicrobiano como apropiado sólo en base a los resultados microbiológicos sin tener en cuenta la farmacocinética ni la farmacodinámica tan importante en los pacientes críticos. En tercer lugar, el seguimiento a largo plazo de nuestro estudio, realizado 6 meses después del período post-intervención, podría considerarse demasiado cercano para evaluar el impacto tardío de la intervención. Sin embargo, en otro estudio publicado por nosotros (88) donde comparamos los pacientes del grupo pre-intervención del estudio Edusepsis del 2005 (27) con los pacientes del grupo

pre-intervención del estudio ABISS-Edusepsis del 2011 identificamos un mejor manejo en el grupo del 2011 asociado también a una menor mortalidad.

En cuanto al objetivo secundario de nuestro trabajo, una limitación a considerar es que analizamos solo a los pacientes que requirieron ingreso en la UCI, posiblemente introduciendo un sesgo de selección donde los pacientes que recibieron alguna técnica de control del foco muy temprana pudieron mejorar lo suficiente como para evitar el ingreso en UCI. Otros factores importantes que pueden influir en la evolución de los pacientes con sepsis son el tipo de microorganismo y el tipo de técnica del control del foco que se aplica, algo que no hemos evaluado en nuestro estudio. Otra limitación a tener en cuenta es que no evaluamos la adecuación o “éxito” de la técnica del control del foco y la necesidad de nuevas intervenciones, factores que pueden influir de manera significativa en los resultados (71,80,89).

8.- CONCLUSIONES GENERALES:

Las conclusiones principales obtenidas de la presente tesis doctoral son:

1. Un programa educacional realizado a nivel nacional enfocado en la importancia del manejo infeccioso de los pacientes con sepsis se asocia a un mejor uso global del tratamiento antimicrobiano mejorando:

- la eficacia: al reducir el tiempo de administración del tratamiento antibiótico y aumentar la proporción de pacientes que reciben un tratamiento empírico adecuado y
- la seguridad: al aumentar la proporción de pacientes que reciben un desescalamiento antibiótico posterior.

2. No hemos podido demostrar una mejoría significativa en la mortalidad evidenciando que aún queda un largo camino de mejora en el manejo de los pacientes con sepsis y shock séptico.

3. Una tercera parte de los episodios de sepsis precisan alguna medida percutánea o quirúrgica de control del foco, especialmente el origen abdominal y piel y tejidos blandos.

4. Los pacientes que presentan un foco drenable, a pesar de que se asocian a mayor gravedad y que reciben un peor cumplimiento de las medidas iniciales de tratamiento que recomiendan las guías de la SSC, tienen un mejor pronóstico inicial.

5. No hemos podido demostrar en nuestra serie que el control precoz del foco reduzca la morbimortalidad.

9.- LÍNEAS DE FUTURO:

Las futuras nuevas vías de trabajo que se podrían llevar a cabo son:

- 1) analizar el impacto biológico del tratamiento antibiótico adecuado y precoz y del control del foco infeccioso;
- 2) determinar biomarcadores para el diagnóstico precoz y la respuesta terapéutica del control de la infección;
- 3) analizar el impacto del diagnóstico microbiológico rápido en los pacientes con sepsis;
- 4) analizar in vitro e in vivo el efecto del tratamiento combinado de antibióticos y terapia celular con células mesenquimales u otros tratamientos inmunomoduladores.

10.- BIBLIOGRAFÍA MÁS RELEVANTE

1. 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 Feb 23;315(8):801.
2. Hall MJ, Levant S, DeFrances CJ. Trends in inpatient hospital deaths: National Hospital Discharge Survey, 2000-2010. *NCHS Data Brief*. 2013 Mar;(118):1–8.
3. Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NKJ, Hartog CS, Tsaganos T, Schlattmann P, et al. Assessment of Global Incidence and Mortality of Hospital-treated Sepsis. Current Estimates and Limitations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016 Feb 1;193(3):259–72.
4. Prescott HC, Angus DC. Enhancing Recovery From Sepsis. *JAMA*. 2018 Jan 2;319(1):62.
5. Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, Seymour CW, Liu VX, Deutschman CS, et al. Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock. *JAMA*. 2016 Feb 23;315(8):775.
6. Yébenes JC, Ruiz-Rodriguez JC, Ferrer R, Clèries M, Bosch A, Lorenzo C, et al. Epidemiology of sepsis in Catalonia: analysis of incidence and outcomes in a European setting. *Ann Intensive Care*. 2017 Dec 20;7(1):19.
7. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: Analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med*. 2001 Jul;29(7):1303–10.
8. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med*. 2008 Jan;36(1):296–327.
9. Stevenson EK, Rubenstein AR, Radin GT, Wiener RS, Walkey AJ. Two Decades of Mortality Trends Among Patients With Severe Sepsis. *Crit Care Med*. 2014 Mar;42(3):625–31.

10. Kaukonen K-M, Bailey M, Suzuki S, Pilcher D, Bellomo R. Mortality Related to Severe Sepsis and Septic Shock Among Critically Ill Patients in Australia and New Zealand, 2000-2012. *JAMA*. 2014 Apr 2;311(13):1308.
11. Bouza C, López-Cuadrado T, Saz-Parkinson Z, Amate-Blanco JM. Epidemiology and recent trends of severe sepsis in Spain: a nationwide population-based analysis (2006-2011). *BMC Infect Dis*. 2014 Dec 21;14(1):3863.
12. Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy. *Nat Rev Immunol*. 2013 Dec 15;13(12):862–74.
13. Wiersinga WJ, Leopold SJ, Cranendonk DR, van der Poll T. Host innate immune responses to sepsis. *Virulence*. 2014 Jan 17;5(1):36–44.
14. Kumar A. An alternate pathophysiologic paradigm of sepsis and septic shock. *Virulence*. 2014 Jan;5(1):80–97.
15. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med*. 2004 Mar;32(3):858–73.
16. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med*. 2017 Mar 18;43(3):304–77.
17. Levy MM, Rhodes A, Phillips GS, Townsend SR, Schorr CA, Beale R, et al. Surviving Sepsis Campaign: association between performance metrics and outcomes in a 7.5-year study. *Crit Care Med*. 2015 Jan;43(1):3–12.
18. Barochia A V., 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 Feb;38(2):668–78.
19. Levy MM, Dellinger RP, Townsend SR, Linde-Zwirble WT, Marshall JC, Bion J, et al. The Surviving Sepsis Campaign: Results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis. *Crit Care Med*. 2010 Feb;38(2):367–74.

20. Seymour CW, Gesten F, Prescott HC, Friedrich ME, Iwashyna TJ, Phillips GS, et al. Time to Treatment and Mortality during Mandated Emergency Care for Sepsis. *N Engl J Med*. 2017 Jun 8;376(23):2235–44.
21. Levy MM, Evans LE, Rhodes A. The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 update. *Intensive Care Med*. 2018 Jun 19;44(6):925–8.
22. <https://www.cms.gov/Newsroom/MediaReleaseDatabase/Fact-sheets/2014-Fact-sheets-items/2014-08-04-2.html>. Accessed on 28 December 2017).
23. <http://www.nytimes.com/2012/12/21/nyregion/one-boys-death-moves-state-to-action-to-prevent-others.html>. Accessed on 27 December 2017).
24. Levy MM, Gesten FC, Phillips GS, Terry KM, Seymour CW, Prescott HC, et al. Mortality Changes Associated with Mandated Public Reporting for Sepsis: The Results of the New York State Initiative. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018 Sep 7;2776:rccm.201712-2545OC.
25. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for Sepsis and Organ Failure and Guidelines for the Use of Innovative Therapies in Sepsis. *Chest*. 1992 Jun;101(6):1644–55.
26. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med*. 2003 Apr 28;29(4):530–8.
27. Ferrer R. Improvement in Process of Care and Outcome After a Multicenter Severe Sepsis Educational Program in Spain. *JAMA*. 2008 May 21;299(19):2294.
28. Ferrer R, Artigas A, Suarez D, Palencia E, Levy MM, Arenzana A, et al. Effectiveness of Treatments for Severe Sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009 Nov;180(9):861–6.
29. Ehrlich P. Chemotherapeutics: Scientific principles, methods, and results. Address in pathology to 17th International Congress of Medicine. *Lancet*. 1913;2:445–51.
30. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical

- determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med.* 2006 Jun;34(6):1589–96.
31. Kumar A, Ellis P, Arabi Y, Roberts D, Light B, Parrillo JE, et al. Initiation of Inappropriate Antimicrobial Therapy Results in a Fivefold Reduction of Survival in Human Septic Shock. *Chest.* 2009 Nov;136(5):1237–48.
 32. Ferrer R, Martin-Loeches I, Phillips G, Osborn TM, Townsend S, Dellinger RP, et al. Empiric Antibiotic Treatment Reduces Mortality in Severe Sepsis and Septic Shock From the First Hour. *Crit Care Med.* 2014 Aug;42(8):1749–55.
 33. Suberviola Cañas B, Jáuregui R, Ballesteros MÁ, Leizaola O, González-Castro A, Castellanos-Ortega Á. Effects of antibiotic administration delay and inadequacy upon the survival of septic shock patients. *Med Intensiva (English Ed.)* 2015 Nov;39(8):459–66.
 34. Ulldemolins M, Nuvials X, Palomar M, Masclans JR, Rello J. Appropriateness is Critical. *Crit Care Clin.* 2011 Jan;27(1):35–51.
 35. Vallés J, Rello J, Ochagavía A, Garnacho J, Alcalá MA. Community-acquired bloodstream infection in critically ill adult patients: impact of shock and inappropriate antibiotic therapy on survival. *Chest.* 2003 May;123(5):1615–24.
 36. Garnacho-Montero J, Gutiérrez-Pizarra A, Escoreca-Ortega A, Corcia-Palomo Y, Fernández-Delgado E, Herrera-Melero I, et al. De-escalation of empirical therapy is associated with lower mortality in patients with severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med.* 2014 Jan 12;40(1):32–40.
 37. Masterton RG. Antibiotic De-Escalation. *Crit Care Clin.* 2011 Jan;27(1):149–62.
 38. Bochud P-Y, Bonten M, Marchetti O, Calandra T. Antimicrobial therapy for patients with severe sepsis and septic shock: An evidence-based review. *Crit Care Med.* 2004 Nov;32(Supplement):S495–512.
 39. Dryden M, Johnson AP, Ashiru-Oredope D, Sharland M. Using antibiotics responsibly: right drug, right time, right dose, right duration. *J Antimicrob Chemother.* 2011 Nov 1;66(11):2441–3.

40. Jimenez MF, Marshall JC, International Sepsis Forum. Source control in the management of sepsis. *Intensive Care Med.* 2001;27 Suppl 1:S49-62.
41. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving Sepsis Campaign 2012. *Crit Care Med.* 2013 Feb;41(2):580–637.
42. Leligdowicz A, Dodek PM, Norena M, Wong H, Kumar A, Kumar A. Association between Source of Infection and Hospital Mortality in Patients Who Have Septic Shock. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014 May 15;189(10):1204–13.
43. Scales DC. A Multifaceted Intervention for Quality Improvement in a Network of Intensive Care Units. *JAMA.* 2011 Jan 26;305(4):363.
44. Groth ME, Chan-Tompkins NH, Hegde GG, Shang J, Venkat A. Delays in the administration of antimicrobials in the emergency department and the impact of an educational intervention to improve this administration. *Eur J Emerg Med.* 2013 Oct;20(5):339–43.
45. Capelastegui A, España PP, Quintana JM, Gorordo I, Ortega M, Idoiaga I, et al. Improvement of Process-of-Care and Outcomes after Implementing a Guideline for the Management of Community-Acquired Pneumonia: A Controlled Before-and-After Design Study. *Clin Infect Dis.* 2004 Oct;39(7):955–63.
46. Herrán-Monge R, Muriel-Bombín A, García-García MM, Merino-García PA, Cítores-González R, Fernández-Ratero JA, et al. Mortality Reduction and Long-Term Compliance with Surviving Sepsis Campaign. *SHOCK.* 2016 Jun;45(6):598–606.
47. Grimshaw JM, Shirran L, Thomas R, Mowatt G, Fraser C, Bero L, et al. Changing provider behavior: an overview of systematic reviews of interventions. *Med Care.* 2001 Aug;39(8 Suppl 2):II2-45.
48. Needham DM. Patient safety, quality of care, and knowledge translation in the intensive care unit. *Respir Care.* 2010 Jul;55(7):922–8.
49. Evans KH, Daines W, Tsui J, Strehlow M, Maggio P, Shieh L. *Seprtris.* *Acad Med.* 2015 Feb;90(2):180–4.

50. Akl EA, Sackett KM, Pretorius R, Bhoopathi PSS, Mustafa R, Schünemann H, et al. Educational games for health professionals. In: Akl EA, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2008. p. CD006411.
51. Weiner SG, Brown SF, Goetz JD, Webber CA. Weekly E-mail Reminders Influence Emergency Physician Behavior: A Case Study Using the Joint Commission and Centers for Medicare and Medicaid Services Pneumonia Guidelines. *Acad Emerg Med*. 2009 Jul;16(7):626–31.
52. Sinuff T, Cook D, Giacomini M, Heyland D, Dodek P. Facilitating clinician adherence to guidelines in the intensive care unit: A multicenter, qualitative study. *Crit Care Med*. 2007 Sep;35(9):2083–9.
53. <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-qs10032>. Last accessed 25th March 2017.
54. Funk DJ, Kumar A. Antimicrobial Therapy for Life-threatening Infections: Speed is Life. *Crit Care Clin*. 2011 Jan;27(1):53–76.
55. Zhang D, Micek ST, Kollef MH. Time to Appropriate Antibiotic Therapy Is an Independent Determinant of Postinfection ICU and Hospital Lengths of Stay in Patients With Sepsis. *Crit Care Med*. 2015 Oct;43(10):2133–40.
56. Garnacho-Montero J, Aldabo-Pallas T, Garnacho-Montero C, Cayuela A, Jiménez R, Barroso S, et al. Timing of adequate antibiotic therapy is a greater determinant of outcome than are TNF and IL-10 polymorphisms in patients with sepsis. *Crit Care*. 2006 May 9;10(4):R111.
57. Bagshaw SM, Lapinsky S, Dial S, Arabi Y, Dodek P, Wood G, et al. Acute kidney injury in septic shock: clinical outcomes and impact of duration of hypotension prior to initiation of antimicrobial therapy. *Intensive Care Med*. 2009 May 9;35(5):871–81.
58. Kumar A, Haery C, Paladugu B, Kumar A, Symeoneides S, Taiberg L, et al. The duration of hypotension before the initiation of antibiotic treatment is a critical determinant of survival in a murine model of *Escherichia coli* septic shock:

- association with serum lactate and inflammatory cytokine levels. *J Infect Dis*. 2006 Jan 15;193(2):251–8.
59. Liu VX, Fielding-Singh V, Greene JD, Baker JM, Iwashyna TJ, Bhattacharya J, et al. The Timing of Early Antibiotics and Hospital Mortality in Sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017 Oct;196(7):856–63.
 60. Bloos F, Rüdell H, Thomas-Rüdell D, Schwarzkopf D, Pausch C, Harbarth S, et al. Effect of a multifaceted educational intervention for anti-infectious measures on sepsis mortality: a cluster randomized trial. *Intensive Care Med*. 2017 Nov 2;43(11):1602–12.
 61. Sterling SA, Miller WR, Pryor J, Puskarich MA, Jones AE. The Impact of Timing of Antibiotics on Outcomes in Severe Sepsis and Septic Shock. *Crit Care Med*. 2015 Sep;43(9):1907–15.
 62. Klompas M, Calandra T, Singer M. Antibiotics for Sepsis—Finding the Equilibrium. *JAMA*. 2018 Sep 14;309(14):1–2.
 63. Piacentini E, Ferrer R. Early and adequate empirical antibiotic treatment in sepsis saves lives, but how should it be provided? *Med Intensiva (English Ed)*. 2015 Nov;39(8):457–8.
 64. Singer M. Antibiotics for Sepsis: Does Each Hour Really Count, or Is It Incestuous Amplification? *Am J Respir Crit Care Med*. 2017 Oct 1;196(7):800–2.
 65. Singh R, Sripada L, Singh R. Side effects of antibiotics during bacterial infection: Mitochondria, the main target in host cell. *Mitochondrion*. 2014 May;16:50–4.
 66. Alverdy JC, Krezalek MA. Collapse of the Microbiome, Emergence of the Pathobiome, and the Immunopathology of Sepsis. *Crit Care Med*. 2017 Feb;45(2):337–47.
 67. Wright J, Paauw DS. Complications of Antibiotic Therapy. *Med Clin North Am*. 2013 Jul;97(4):667–79.
 68. Garnacho-Montero J, Gutiérrez-Pizarraya A, Escresca-Ortega A, Fernández-Delgado E, López-Sánchez JM. Adequate antibiotic therapy prior to ICU admission

- in patients with severe sepsis and septic shock reduces hospital mortality. *Crit Care*. 2015 Dec 27;19(1):302.
69. Leone M, Bechis C, Baumstarck K, Lefrant J-Y, Albanèse J, Jaber S, et al. De-escalation versus continuation of empirical antimicrobial treatment in severe sepsis: a multicenter non-blinded randomized noninferiority trial. *Intensive Care Med*. 2014 Oct 5;40(10):1399–408.
 70. Timsit J-F, Ruppe E, Ferrer R. Focus on sepsis: new concepts and findings in sepsis care. *Intensive Care Med*. 2018 Oct 10;7–9.
 71. Bloos F, Thomas-Rüddel D, Rüddel H, Engel C, Schwarzkopf D, Marshall JC, et al. Impact of compliance with infection management guidelines on outcome in patients with severe sepsis: a prospective observational multi-center study. *Crit Care*. 2014 Mar 3;18(2):R42.
 72. Garnacho-Montero J, Huici-Moreno MJ, Gutiérrez-Pizarraya A, López I, Márquez-Vácaro J, Macher H, et al. Prognostic and diagnostic value of eosinopenia, C-reactive protein, procalcitonin, and circulating cell-free DNA in critically ill patients admitted with suspicion of sepsis. *Crit Care*. 2014;18(3):R116.
 73. Wacker C, Prkno A, Brunkhorst FM, Schlattmann P. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2013 May;13(5):426–35.
 74. Clec'h C, Ferriere F, Karoubi P, Fosse JP, Cupa M, Hoang P, et al. Diagnostic and prognostic value of procalcitonin in patients with septic shock. *Crit Care Med*. 2004 May;32(5):1166–9.
 75. Arora S, Singh P, Singh PM, Trikha A. Procalcitonin Levels in Survivors and Nonsurvivors of Sepsis. *Shock*. 2015 Mar;43(3):212–21.
 76. Marshall JC, al Naqbi A. Principles of Source Control in the Management of Sepsis. *Crit Care Clin*. 2009 Oct;25(4):753–68.
 77. Blanco J, Muriel-Bombín A, Sagredo V, Taboada F, Gandía F, Tamayo L, et al. Incidence, organ dysfunction and mortality in severe sepsis: a Spanish multicentre study. *Crit Care*. 2008;12(6):R158.

78. Torgersen C, Moser P, Luckner G, Mayr V, Jochberger S, Hasibeder WR, et al. Macroscopic Postmortem Findings in 235 Surgical Intensive Care Patients with Sepsis. *Anesth Analg*. 2009 Jun;108(6):1841–7.
79. Boyer A, Vargas F, Coste F, Saubusse E, Castaing Y, Gbikpi-Benissan G, et al. Influence of surgical treatment timing on mortality from necrotizing soft tissue infections requiring intensive care management. *Intensive Care Med*. 2009 May 20;35(5):847–53.
80. Kobayashi L, Konstantinidis A, Shackelford S, Chan LS, Talving P, Inaba K, et al. Necrotizing Soft Tissue Infections: Delayed Surgical Treatment Is Associated With Increased Number of Surgical Debridements and Morbidity. *J Trauma Inj Infect Crit Care*. 2011 Nov;71(5):1400–5.
81. Wong C-H, Chang H-C, Pasupathy S, Khin L-W, Tan J-L, Low C-O. Necrotizing fasciitis: clinical presentation, microbiology, and determinants of mortality. *J Bone Joint Surg Am*. 2003 Aug;85–A(8):1454–60.
82. Moss RL, Musemeche CA, Kosloske AM. Necrotizing fasciitis in children: Prompt recognition and aggressive therapy improve survival. *J Pediatr Surg*. 1996 Aug;31(8):1142–6.
83. Buck DL, Vester-Andersen M, Møller MH. Surgical delay is a critical determinant of survival in perforated peptic ulcer. *Br J Surg*. 2013 Jul;100(8):1045–9.
84. Hecker A, Schneck E, Röhrig R, Roller F, Hecker B, Holler J, et al. The impact of early surgical intervention in free intestinal perforation: a time-to-intervention pilot study. *World J Emerg Surg*. 2015 Dec 6;10(1):54.
85. Tridente A, Clarke GM, Walden A, McKechnie S, Hutton P, Mills GH, et al. Patients with faecal peritonitis admitted to European intensive care units: an epidemiological survey of the GenOSept cohort. *Intensive Care Med*. 2014 Feb 4;40(2):202–10.
86. Opal SM. Source Control in Sepsis Urgent or Not So Fast? *Crit Care Med*. 2017 Jan;45(1):130–2.
87. Wagner a. K, Soumerai SB, Zhang F, Ross-Degnan D. Segmented regression

analysis of interrupted time series studies in medication use research. *J Clin Pharm Ther.* 2002 Aug;27(4):299–309.

88. Sánchez B, Ferrer R, Suarez D, Romay E, Piacentini E, Gomà G, et al. Declining mortality due to severe sepsis and septic shock in Spanish intensive care units: A two-cohort study in 2005 and 2011. *Med Intensiva.* 2017 Jan;41(1):28–37.
89. Koperna T, Schulz F. Relaparotomy in Peritonitis: Prognosis and Treatment of Patients with Persisting Intraabdominal Infection. *World J Surg.* 2000 Jan 14;24(1):32–7.

11.- ANEXO 1: PUBLICACIONES DE LA TESIS DOCTORAL

PUBLICACIÓN 1

Improved empirical antibiotic treatment of sepsis after an educational intervention: the ABISS-Edusepsis study. Ricard Ferrer*, María Luisa Martínez*, Gemma Gomà, David Suárez, Luis Álvarez-Rocha, María Victoria de la Torre, Gumersindo González, Rafael Zaragoza⁹, Marcio Borges, Jesús Blanco, Eduardo Palencia Herrejón, Antonio Artigas and for the ABISS-Edusepsis Study group. *Crit Care* 2018 Jun 22;22(1):167.

* *Han contribuido por igual.*

Factor de impacto de la revista: 6.425 según *ISI Journal Citation Reports 2017*.

PUBLICACIÓN 2

Impact of Source Control in Patients With Severe Sepsis and Septic Shock. María Luisa Martínez; Ricard Ferrer; Eva Torrents; Raquel Guillamat-Prats; Gemma Gomà; David Suárez; Luis Álvarez-Rocha; Juan Carlos Pozo Laderas; Ignacio Martín-Loeches; Mitchell M. Levy; Antonio Artigas; for the Edusepsis Study Group. *Critical Care Medicine* 2017 Jan;45(1):11-19.

Factor de impacto de la revista: 7.05 según *ISI Journal Citation Reports 2016*.

RESEARCH

Open Access



Improved empirical antibiotic treatment of sepsis after an educational intervention: the ABISS-Edusepsis study

Ricard Ferrer^{1,2*}, María Luisa Martínez^{3†}, Gemma Gomà⁴, David Suárez⁵, Luis Álvarez-Rocha⁶,
María Victoria de la Torre⁷, Gumersindo González⁸, Rafael Zaragoza⁹, Marcio Borges¹⁰, Jesús Blanco^{2,11},
Eduardo Palencia Herrejón¹², Antonio Artigas^{2,3,4} and for the ABISS-Edusepsis Study group

Abstract

Background: Early appropriate antibiotic treatment is essential in sepsis. We aimed to evaluate the impact of a multifaceted educational intervention to improve antibiotic treatment. We hypothesized that the intervention would hasten and improve the appropriateness of empirical antibiotic administration, favor de-escalation, and decrease mortality.

Methods: We prospectively studied all consecutive patients with sepsis/septic shock admitted to 72 intensive care units (ICUs) throughout Spain in two 4-month periods (before and immediately after the 3-month intervention). We compared process-of-care variables (resuscitation bundle and time-to-initiation, appropriateness, and de-escalation of empirical antibiotic treatment) and outcome variables between the two cohorts. The primary outcome was hospital mortality. We analyzed the intervention's long-term impact in a subset of 50 ICUs.

Results: We included 2628 patients (age 64.1 ± 15.2 years; men 64.0%; Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II, 22.0 ± 8.1): 1352 in the preintervention cohort and 1276 in the postintervention cohort. In the postintervention cohort, the mean (SD) time from sepsis onset to empirical antibiotic therapy was lower (2.0 (2.7) vs. 2.5 (3.6) h; $p = 0.002$), the proportion of inappropriate empirical treatments was lower (6.5% vs. 8.9%; $p = 0.024$), and the proportion of patients in whom antibiotic treatment was de-escalated was higher (20.1% vs. 16.3%; $p = 0.004$); the expected reduction in mortality did not reach statistical significance (29.4% in the postintervention cohort vs. 30.5% in the preintervention cohort; $p = 0.544$). Gains observed after the intervention were maintained in the long-term follow-up period.

Conclusions: Despite advances in sepsis treatment, educational interventions can still improve the delivery of care; further improvements might also improve outcomes.

Keywords: Sepsis, Septic shock, Quality improvement, Timing of antibiotics, De-escalation, Hospital mortality

Background

Sepsis, a life-threatening organ dysfunction due to dysregulated host response to infection, is common and its incidence seems to be increasing [1, 2]. About a quarter of patients with sepsis go on to develop septic shock [3, 4]. Sepsis is associated with high morbidity and mortality

[1, 2, 5]. The Surviving Sepsis Campaign (SSC), an international effort to optimize treatment for sepsis through evidence-based guidelines, has resulted in sustained continuous quality improvement associated with decreased mortality [6]. In Spain, a nationwide effort based on the SSC, the EDUSEPSIS intervention, succeeded in improving process-of-care and outcome measures [7].

Infection control is the cornerstone of treatment, and both the timeliness and appropriateness of empirical antibiotic treatment are considered essential aspects of sepsis management [8, 9]. The SSC guidelines recommend administering empirical broad-spectrum antibiotics within

* Correspondence: r.ferrer@vhebron.net

†Ricard Ferrer and María Luisa Martínez contributed equally to this work.

¹Intensive Care Department, Shock, Organ Dysfunction and Resuscitation Research Group, Vall d'Hebron Research Institute, Vall d'Hebron University Hospital, Autonomous University of Barcelona, Barcelona, Spain

²CIBER Enfermedades Respiratorias, Madrid, Spain

Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s). 2018 **Open Access** This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.

1 h of identification of sepsis [10]. This recommendation is supported by a secondary analysis of the Edusepsis study, which showed that early administration of broad-spectrum empirical antibiotics was the component of the SSC bundles most strongly associated with increased survival [11]. Several studies have identified worse outcomes associated with delays in administering appropriate antibiotic treatment [1, 2, 12–15] and with inappropriate antibiotic therapy [12, 13, 16]. The SSC guidelines also recommend reassessing antibiotic treatment to determine whether de-escalation is possible, and failure to de-escalate might be associated with worse outcomes [8, 16, 17] and could lead to development of resistant microbes [8, 18].

Given the importance of infection control in sepsis management, we designed a multifaceted educational intervention to improve antimicrobial therapy in patients with sepsis: the Antibiotic Intervention in Severe Sepsis (ABISS) study. We hypothesized that the intervention would decrease the time to the administration of empirical antibiotics, increase the proportion of patients receiving appropriate empirical antibiotics, favor de-escalation, and decrease mortality.

Methods

Through the Edusepsis study group and the Spanish Society of Critical Care Medicine's working group on infectious disease and sepsis, we invited 115 centers throughout Spain to participate in a national educational intervention to improve infection control: the ABISS-Edusepsis study. A total of 72 medical-surgical intensive care units (ICUs) located throughout Spain took part. The study was approved by our institutional review board (reference 2,011,521) and the ethics committees at each participating center approved the study protocol and waived the need for informed consent because the intervention was a quality improvement program and patients' anonymity was guaranteed.

Study design

We designed a before-and-after study to compare a preintervention cohort consisting of all consecutive patients with severe sepsis or septic shock admitted to the participating ICUs in the 4-month period before the educational program began (April–July 2011) against a postintervention cohort in the 4-month period immediately after the intervention (April–July 2012). The intervention took place over a 3-month period (January–March 2012) during which no patient data were collected. Furthermore, to assess the long-term impact of the intervention, we analyzed a third cohort 6 months after the postintervention period (January–April 2013).

The study sites, study design, data collection, and quality-control measures are detailed in Additional file 1. Severe sepsis was defined as sepsis associated with organ

dysfunction unexplained by other causes. Septic shock was defined as sepsis associated with systolic blood pressure < 90 mmHg, mean arterial pressure < 65 mmHg, or a reduction in systolic blood pressure > 40 mmHg from baseline despite adequate volume resuscitation [19]. The onset of sepsis (T_0) was determined according to the patient's location within the hospital when sepsis was diagnosed: we used the time of triage for patients diagnosed in the emergency department and searched the clinical documentation for clues indicating the time of diagnosis for patients diagnosed in the wards or the ICU (see Additional file 1).

Intervention

Between January and March 2012, we implemented a multifaceted educational program to train physicians and nursing staff in the emergency department, medical and surgical wards, and ICU in sepsis care, with special emphasis on antimicrobial management. Training included primary sepsis care focused on timing and strategy of empiric measures against infection. The intervention consisted of educational outreach, periodic reminders, auditing and feedback, and a videogame. The educational outreach included interactive educational sessions in which the local leader gave a 30-min slide presentation based on the SSC guidelines recommendations focused on the importance of (a) infection control in sepsis, (b) the timeliness and appropriateness of empirical antibiotic administration, and (c) de-escalation of antibiotic treatment. Each center was provided with pocket guides and posters with recommendations from the Spanish Society of Critical Care Medicine and Coronary Units. To facilitate antibiotic prescription, researchers preferentially used their local guideline or an electronic clinical decision support system (www.es.dgai-abx.de). Attendees received weekly email and cellphone text reminders reiterating the most important points from the educational outreach program. Additionally, a videogame was developed to provide staff attending septic patients (<http://www.edusepsis.org/en/training.html>) with opportunities to put the guidelines into practice with simulations. The educational intervention is detailed in Additional file 2.

Process-of-care and outcome measurements

We recorded demographic characteristics (age and sex), Charlson Comorbidity Score, diagnosis on admission (medical, emergency surgery, elective surgery), source of sepsis, type of infection (community-acquired, healthcare-related, hospital-acquired, or ICU-acquired), Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) scale on admission, and worst Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II score during the first 24 h in the ICU.

We recorded the following process-of-care variables related to empirical antibiotic treatment: drugs administered, time initiated, appropriateness, and de-escalation. Time to first antibiotic administration is reported as the difference between onset of sepsis and first antibiotic administration. Empirical treatment was classified as appropriate (when ≥ 1 of the drugs administered was considered effective based on the susceptibility in the antibiogram of the causative microorganism isolated in cultures), inappropriate (when the above criterion was not met), or indeterminate (when no causative microorganism was isolated in cultures or no cultures were taken). Antibiotic strategies once culture results were available were classified as “de-escalation” (switch to or interruption of a drug class resulting in a less broad spectrum of coverage, “no change” (empirical therapy maintained without modification), or “change” (due to poor clinical evolution, uncovered microorganism, possible toxicity, or other reasons).

We also recorded time from T_0 to other acts and targets prescribed in the SSC guidelines: measuring serum lactate, obtaining blood cultures, and administering fluids and/or vasopressors in patients with hypotension and/or lactate > 4 mmol/L [10].

Patients were followed up until death or hospital discharge. The primary outcome variable was hospital mortality. Secondary outcome measures included days on mechanical ventilation, days on vasopressors, hospital and ICU lengths of stay, and ICU mortality.

Statistical analysis

Descriptive statistics included frequencies and percentages for categorical variables and means and standard deviations (SD) for continuous variables. To compare categorical variables, we used the chi-squared (χ^2) test or Fisher’s exact test as appropriate. To compare continuous variables, we used Student’s *t* test or the Mann-Whitney U test as appropriate.

To assess the effectiveness of the intervention, we compared the values of the process and outcome variables recorded in the preintervention cohort against those recorded in the postintervention cohort. To assess long-term effectiveness, we compared the values recorded in the long-term follow-up period against those recorded in the postintervention period in the same subset of hospitals.

We used multivariate linear regression to determine the association between the intervention and time to antibiotics after adjusting for possible confounders. Moreover, as a sensitivity analysis, we performed segmented regression analysis to estimate the size of the effect of the intervention for reducing time to antibiotic.

We used multivariate stepwise logistic regression to assess the impact of the intervention on outcome (hospital mortality). Variables entered in the logistic regression

model were those with a relationship in the univariate analysis ($p \leq 0.1$) or with a potential plausible relationship with the outcome. The final model included the intervention, age, sex, comorbidities, APACHE II, SOFA, type of infection, and source of sepsis as independent variables. Statistical tests were two-tailed. We used SPSS version 15.0 (SPSS, Chicago, IL, USA) for all analyses.

Results

Patients characteristics

A total of 2628 patients (mean age 64.1 (15.2) years; mean APACHE II score 22.0 (8.1); 64% male) were included during the preintervention ($n = 1352$) and postintervention periods ($n = 1276$). Table 1 reports the demographic and clinical characteristics of the patients in these two cohorts. Compared to patients in the preintervention cohort, those in the postintervention cohort had slightly less severe illness and had a greater proportion of community-acquired infections. There were no differences in age, sex, or SOFA scores. Diagnosis on admission was mainly medically or surgically urgent in both cohorts and the main sources of sepsis in both periods were pneumonia and acute abdominal infections.

Compliance with three of the six tasks in the 6-h resuscitation bundle (lactate measurement, blood cultures before antibiotics, and early administration of broad spectrum antibiotics) improved significantly after the intervention (see Fig. 1). Compared to the preintervention cohort, the mean time from sepsis onset to empirical antibiotic therapy was shorter in the postintervention cohort (2.0 (2.7) vs. 2.5 (3.6) hours; $p = 0.002$). The proportion of patients receiving inappropriate empirical antibiotic treatment decreased from 8.9% in the preintervention cohort to 6.5% in the postintervention cohort ($p = 0.024$) and the proportion of patients in whom antibiotic treatment was de-escalated was higher in the postintervention cohort (20.1% vs. 16.3% in the preintervention cohort; $p = 0.004$) (see Fig. 1).

After adjustment for severity of illness, type and source of infection, and demographic characteristics, mean time to first antibiotic after sepsis onset was significantly lower in the postintervention group (-0.45 (95% CI -0.75 to -1.56); $p = 0.003$) (see Additional file 3: Table S1).

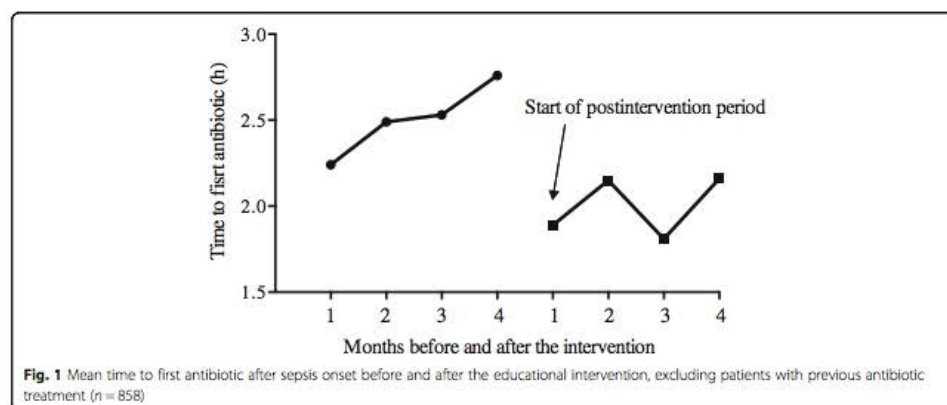
Figure 2 shows the time series of mean time to first antibiotic after sepsis onset per month in the preintervention and postintervention periods. The segmented regression analysis found a significant change in level (-0.92 (95% CI -1.51 to -0.33); $p = 0.010$), indicating an abrupt intervention effect (see Additional file 4: Table S2).

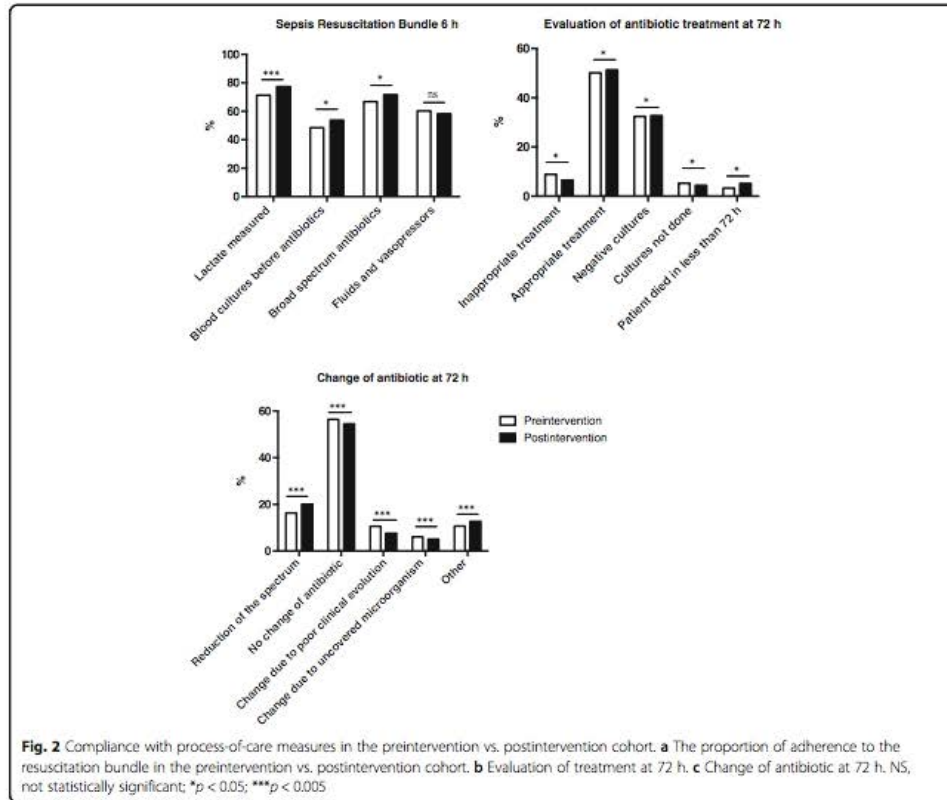
Table 2 reports the outcome variables. No significant differences were observed in any of the outcome variables. Overall hospital mortality (29.9%) did not differ between cohorts. Multivariable logistic regression (Table 3) to

Table 1 Demographic and clinical characteristics of patients

Patient Characteristic	Preintervention cohort (n = 1352)	Postintervention cohort (n = 1276)	P
General data			
Age (years), mean (SD)	64.3 (15.3)	63.8 (15.1)	0.400
Sex (male), n (%)	858 (63.5)	824 (64.6)	0.552
APACHE II, mean (SD)	22.5 (8.1)	21.4 (8.0)	0.001
SOFA, mean (SD)	8.7 (3.5)	8.5 (3.5)	0.102
Charlson, mean (SD)	2.7 (2.3)	2.7 (2.3)	0.391
Source of sepsis, n (%) 0.018			
Pneumonia	454 (33.6)	403 (31.6)	
Acute abdominal infection	452 (33.4)	431 (33.8)	
Urinary tract infection	229 (16.9)	209 (16.4)	
Soft-tissue infection	82 (6.1)	98 (7.7)	
Meningitis	26 (1.9)	43 (3.4)	
Catheter-related bacteremia	30 (2.2)	19 (1.5)	
Other infections	79 (5.8)	73 (5.7)	
Type of infection, n (%) 0.013			
Community	802 (59.3)	835 (65.4)	
Nosocomial	302 (22.3)	249 (19.5)	
ICU	65 (4.8)	51 (4)	
Healthcare-related	183 (13.5)	141 (11.1)	
Diagnosis on admission, n (%) 0.817			
Medical	950 (70.3)	891 (69.8)	
Urgent surgical	318 (23.5)	311 (24.4)	
Non-urgent surgical	84 (6.2)	74 (5.8)	

Abbreviations: APACHE II Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, SOFA Sequential Organ Failure Assessment, ICU intensive care unit, SD standard deviations





adjust for possible confounders showed no relationship between intervention and hospital mortality.

Long-term follow up

Fifty centers participated in a 4-month follow-up study to measure the long-term effects of the intervention ($n = 830$ patients). Compared to patients from the postintervention

cohort, those in the long-term cohort had lower mean Charlson score and there was a higher proportion of patients with pneumonia (see Additional file 5: Table S3).

The percentage of patients in whom care complied with resuscitation measures was stable with respect to the postintervention cohort. Time from sepsis onset to empirical antibiotic therapy increased slightly but not

Table 2 Outcome measurements in the preintervention vs. postintervention cohort

Outcome measurements	Preintervention cohort ($n = 1352$)	Postintervention cohort ($n = 1276$)	P
Duration of MV, days mean (SD)	6.9 (14.4)	6.6 (12.4)	0.577
Duration of vasopressors, days mean (SD)	4.0 (8.0)	4.3 (7.0)	0.369
ICU stay, days mean (SD)	12.0 (17.0)	11.5 (14.9)	0.443
Hospital stay, days mean (SD)	30.0 (29.7)	28.4 (28.9)	0.161
Mortality, n (%)			
ICU	332 (24.6)	301 (23.6)	0.562
Hospital	412 (30.5)	375 (29.4)	0.544

Abbreviations: ICU intensive care unit, MV mechanical ventilation, SD standard deviations

Table 3 Multivariate analysis of risk factors for hospital mortality

Factors	OR	95% CI	P
Interventional cohort	1.08	0.89–1.31	0.419
Age ^a	1.02	1.01–1.03	< 0.001
Sex ^b	0.82	0.67–1.01	0.057
SOFA ^a	1.11	1.07–1.15	< 0.001
APACHE II ^c	1.08	1.06–1.10	< 0.001
Charlson ^d	1.06	1.02–1.11	0.005
Type of infection ^e			
Nosocomial	2.03	1.61–2.56	< 0.001
ICU	2.49	1.61–3.87	< 0.001
Healthcare-related	1.33	0.99–1.79	0.058
Source of sepsis ^d			
Acute abdominal infection	0.79	0.63–1.00	0.051
Urinary tract infection	0.25	0.18–0.35	< 0.001
Meningitis	1.11	0.60–2.05	0.742
Soft-tissue infection	0.69	0.47–1.03	0.072
Catheter-related bacteremia	0.54	0.27–1.09	0.084
Other infections	1.00	0.66–1.52	0.999

Abbreviations: SOFA Sequential Organ Failure Assessment, APACHE II Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, ICU intensive care unit

^aPer each point of increase

^bCompared with male sex

^cCompared to community-acquired infection.

^dCompared to pneumonia

significantly in the long-term cohort and the proportion of patients in whom antibiotic treatment was de-escalated remained unchanged (see Additional file 6: Table S4).

No significant differences were observed in the outcome variables (see Additional file 7: Table S5). Multivariable logistic regression showed no relationship between the intervention and hospital mortality (see Additional file 8: Table S6).

Discussion

This large-scale multifaceted educational intervention improved the overall use of antibiotics in sepsis, improving efficacy by lowering the time from sepsis onset to antibiotic treatment and increasing the proportion of patients who received appropriate empirical treatment and also improving safety by increasing the proportion of patients who received appropriate de-escalation. Importantly, gains observed after the intervention were maintained in the long-term follow-up period.

These results lend strength to a growing body of literature showing that educational interventions can improve the process of care in different contexts and conditions [15, 20–24]. However, Ramsay et al. [25] reviewed the effectiveness of interventions to improve antibiotic prescribing in hospital inpatients and concluded that most studies

supporting these interventions had fundamental flaws in design and/or execution, pointing out that segmented regression analyses are recommendable when analyzing the effects of interventions on process measures. In our data, these analyses estimating intervention effects in interrupted time series studies showed a significant change in level, indicating an abrupt intervention effect, and thus confirming the results of our multivariate linear regression and strengthening the conclusion that the intervention reduced the time to first antibiotic.

Since multifaceted interventions appear to be more effective than more limited approaches to changing behavior [26, 27], we aimed to strengthen the intervention by including various approaches to transferring and reinforcing knowledge. Two of the approaches we used, educational outreach and auditing and feedback, are well-established approaches to knowledge translation; the other two, weekly reminders and an educational game to increase awareness and improve adherence to guidelines, are supported by more limited experiences [28–31].

Despite significant improvement in antibiotic treatment, no significant decrease in mortality was observed. One factor that probably contributed to our not identifying an impact on mortality is that our study focused mainly on improving antimicrobial treatment. It is unlikely that a limited intervention at a single point in time would have a profound impact on survival. Seymour et al. [32] in a study with more than 49,000 emergency department patients with sepsis showed a linear association between time to antibiotic and mortality. This study was done after the implementation of a statewide mandate requiring protocolized sepsis care rather than after educational intervention, and compliance with the 3-h bundle was very high.

The decrease in mortality associated with the reduction in time to antibiotic observed in the present study was comparable to forecasts based on previous research. In the Seymour et al. study [32], the odds of death increased by 4% for every 1-h delay in receiving antibiotics, and Kumar et al. [14] found mortality decreased 7% per hour of reduction in time to antibiotics. We observed a half-hour reduction in time to antibiotic. Interestingly, the observed mortality reduction was practically the same as in the Kumar et al. study: 7.2% per hour (3.6% per half-hour, from 30.5% mortality in the preintervention to 29.4% in the postintervention period). Unfortunately, however, our study was underpowered to detect this difference in mortality; to achieve a statistically significant result with a type I error rate of 5% and 80% power would have required the inclusion of 50,000 patients.

Although delaying antibiotic administration in patients with sepsis is inadvisable, the evidence supporting the mortality benefits of early antibiotic administration is inconclusive. Ferrer et al. [15], in a study with more than 17,000

patients, confirmed that delayed antibiotic administration is associated with increased hospital mortality. More recently, in a large multicenter sample of patients with sepsis, Liu et al. [33] found a linear association between delays in antibiotic administration and mortality; patients with septic shock received the greatest benefit from early administration. Whiles et al. [34] similarly reported an 8% increase in the chance of developing septic shock for each hour of delay in antibiotic administration. Therefore, the mortality benefits of early antibiotic administration are probably especially important in the most critically ill patients.

A recent meta-analysis of six studies including more than 16,000 patients found no significant mortality benefit of administering antibiotics within 3 h of emergency department triage or within 1 h of recognition of shock, although the inclusion of studies with small samples and heterogeneity among studies may limit the conclusions [35]. In a cluster randomized trial to evaluate the effect of a multifaceted educational intervention for anti-infectious measures on sepsis mortality, the MEDUSA study group [36] found no association between the intervention and impact on time to empiric antibiotic or mortality; however, the authors concluded the intervention was insufficient, inconsistent, and mainly applied only in the ICU. Our results are similar to those of the pediatric substudy of the ABISS-Edupsepsis project [37], a multifaceted educational intervention in children with sepsis and septic shock, which found decreased time to antibiotic administration but not decreased mortality after the intervention, probably due to the small sample size.

Singer [38] questions the importance of earlier antibiotic treatment mainly because the risk of increasing antimicrobial resistance. Our intervention increased the proportion of patients receiving appropriate de-escalation from 16.3% to 20.1%, and these improvements were maintained in the long-term follow-up period. In a recent prospective study, about 35% of patients with sepsis received appropriate de-escalation and de-escalation was associated with lower mortality [39]. A multicenter non-blinded randomized non-inferiority trial in 1116 patients with sepsis found that de-escalation did not worsen patient outcomes [40].

Efforts to improve the treatment of sepsis, especially those targeting empirical antibiotic administration, need to encompass all levels of care. We targeted all professionals caring for septic patients. For knowledge transfer to benefit patients, it is often necessary to reorganize how care is delivered [41]. The key to improving outcomes in sepsis is motivating professionals to implement evidence-based measures and providing them with feedback about the impact of these measures [42]. To this end, it is important to monitor process-of-care variables and outcome variables. One of the greatest benefits of interventions like ours is

their contribution to shaping a culture that fosters the desire to improve, and an ongoing commitment to excellence in patient care [41].

Limitations

The before-and-after design of our study has inherent weaknesses. The influence of secular trends can be difficult to separate from the effects of the intervention in studies employing before-and-after designs. In these cases, experts recommend using a stepped-wedge design. However, no other major changes in protocol were instituted in the relatively short gaps between the three periods. Not using a control group makes it effectively impossible to ensure that the changes observed after the intervention would not have happened anyway. Although using centers where nothing was done to improve antibiotic therapy for sepsis as a control group might have enabled us to sort out the effects of a possible secular trend, we considered this approach might be unethical. Another argument against uncontrolled before-and-after studies is that it is impossible to ensure that the intervention site is representative and change is merely an expression of regression to the mean [25]; however, the large number of centers participating in our study safeguard against this. We also performed a segmented regression analysis, a powerful method for estimating intervention effects in interrupted time series [43].

Although our intervention employed a broad multifaceted approach, other measures such as real-time automated alerting to remind clinicians were not included, and this may be partly responsible for our failure to find a strong effect on outcome. The long-term follow-up analysis (6 months after the postintervention period) might not be late enough to assess the long-term impact of the intervention. Our earlier study found that some improvements were maintained after 1 year [7], and the very long-term impact of the interventions was recently confirmed in another study between 2005 and 2011 that identified dramatically decreased mortality related to severe sepsis/septic shock [44].

Despite these limitations, our study has noteworthy strengths. The large number of ICUs that participated enabled us to prospectively enroll and follow large numbers of patients with sepsis in each data collection period and increases the likelihood that our results can be applied in other contexts. Our strict quality control helped ensure a homogeneous database and the validity of our data.

Conclusion

Sepsis is a time-dependent condition in which early empirical antibiotic treatment can improve survival. Both the time from onset to administration of antibiotics and antibiotic de-escalation are modifiable factors worthy of our attention. The ABISS intervention reduced the time to antibiotic administration and the proportion of

patients in whom antibiotic treatment was de-escalated, thus demonstrating that despite advances in sepsis treatment in recent years, educational interventions can still improve the delivery of care. Further improvements might also improve outcomes.

Additional files

Additional file 1: Appendix 1. Appendix describing in detail the study design, the approach to data collection, and the quality-control measures to ensure data reliability. (DOC 27 kb)

Additional file 2: Appendix 2. Appendix describing in detail the educational intervention. (DOC 25 kb)

Additional file 3: Table S1. Multivariate linear regression for time to antibiotic. (DOC 38 kb)

Additional file 4: Table S2. Segmented regression model for time in hours to first antibiotic. (DOC 29 kb)

Additional file 5: Table S3. Demographic and clinical characteristics of patients in the long-term cohort. (DOC 48 kb)

Additional file 6: Table S4. Compliance with process-of-care measurements in the long-term cohort. (DOC 44 kb)

Additional file 7: Table S5. Outcome measurements in the long-term cohort. (DOC 31 kb)

Additional file 8: Table S6. Multivariate analysis of factors associated with mortality in the long-term cohort. (DOC 37 kb)

Abbreviations

ABISS: Antibiotic Intervention in Severe Sepsis; APACHE: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; CI: Confidence interval; ICU: Intensive care units; IQR: Interquartile range; SD: Standard deviation; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; SSC: Surviving Sepsis Campaign; T₀: Onset of sepsis

Acknowledgements

The authors gratefully acknowledge John Giba for his assistance in the preparation of the manuscript. The ABISS Edusepsis Study Group included Gemma Gomà, María Luisa Martínez, Antonio Artigas (Hospital de Sabadell, Consorci Hospitalari Universitari Parc Taulí), María del Mar Cruz (Hospital Virgen de la Salud, Toledo), Sandra Barbadillo (Hospital Universitario General de Cataluña), Francisco Fernández (Centro Clínico Delfos), Alberto Pensado Castiñeiras, M^a Teresa Rey Rilo, Luis Álvarez Rocha (Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña), Belén Jiménez Bartolomé (Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa Zaragoza), Juan Diego Jiménez Delgado (Hospital Comarcal Don Benito-Villanueva, Extremadura), Demetrio Carriedo Ule, Ana María Domínguez Berro, Francisco Javier Díaz Domínguez (Complejo Asistencial Universitario de León), Juan Machado Casas (Complejo Hospitalario de Jaén), Clara Laplaza Santos; Manuel García-Montesinos; Enrique Maraví Poma (Complejo Hospitalario de Navarra-Pamplona), Víctor López Ciudad; Pablo Vidal Cortés (Complejo Hospitalario de Ourense), Miguel Martínez Barrio, M^a Jesús López Pueyo (Hospital General Yagüe, Burgos), María Jesús López Cambra (Hospital general de Segovia), Pau Torradella, Álvaro Salcedo, Claudio Durán (Hospital Universitari Germans Trias i Pujol), Iratxe Seijas (Hospital de Cruces de Bilbao), Teresa Recio Gómez (Hospital San Pedro de Alcántara, Cáceres), Ángel Arenzana (Hospital Virgen de la Macarena, Sevilla), Izaskun Azkarate (Hospital de Donostia), Sandra Rodríguez Bolaño (Hospital de Baza, Granada), Pablo Olivares García (Hospital Gregorio Marañón, Madrid), Jordi Solé Violán (Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín), Gerardo Aguilar Aguilar (Hospital Clínic Universitari Valencia), Ángel Rodríguez Rencinas, Marta Paz Pérez, Elena Pérez Losada (Hospital de Salamanca), Fernando Martínez Sagasti (Hospital Clínico San Carlos, Madrid), José Luis García Allut (Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela), Fernando Díez Gutiérrez, Francisco Gandía, Amanda Francisco Amador (Hospital Clínico Universitario de Valladolid), Ramón Vegas Pinto (Hospital de Antequera, Málaga), Pilar Martínez Trivez (Hospital de Barbastro Huesca),

Nieves García Vázquez (Hospital Universitario de La Princesa), Luis Zapata, Paula Vera (Hospital de la Santa Creu i Sant Pau), Eduardo Antón (Hospital de Manacor), Juan Carlos Yébenes (Hospital de Mataró), María de las Olas Cerezo Arias (Hospital de Mérida), Francisco García delgado (Hospital de Montilla), Javier Fierro Rosón, Josefa Peinado Rodríguez (Hospital de Poniente), María Álvarez (Hospital de Terrassa), Paco Álvarez Lerma (Hospital del Mar), Francisco Valenzuela (Hospital de Jerez), Patricia Albert de la Cruz (Hospital del Sureste), Rafael Blancas Gómez-Casero (Hospital del Tajo, Madrid), Montserrat Sisón Heredia (Hospital Dr. José Molina Orosa, Las Palmas), Perico Olaechea, Celia Sañudo (Hospital de Galdakao-Usansolo), José Manuel Gutiérrez Rubio (Complejo Hospitalario Universitario de Albacete), Roberto Reig Valero (Hospital General de Castellón), Hasania Abdel-Hadi Álvarez (Hospital General de Ciudad Real), Leandro Fajardo Feo (Hospital General de Fuerteventura), Pau Garro (Hospital General de Granollers), Francisco Navarro Pellejero (Hospital General de la Defensa en Zaragoza), Ana Esther Trujillo Alonso (Hospital general de La Palma), Rosa Catalán (Hospital General de Vic), Assumpta Rovira, Nicolás Rico (Hospital General Hospital de Llobregat), José Manuel Allegue Gallego (Hospital General Universitario Santa Lucía Cartagena), José Córdoba Alonso, Dolores Ocaña (Hospital La Inmaculada de Huerca-Overa, Almería), Juan Mora Ordóñez, Manuel Salido Mota (Hospital Regional Universitario Carlos Haya Málaga), M^a José Tolón Herrera, Paloma Dorado (Hospital Royo Villanova de Zaragoza), Arantxa Lander Azcona (Hospital San Jorge Huesca), Diego Mendoza (Hospital Sant Joan Despí Moisès Broggi), Francisca Prieto (Hospital Sta. Bárbara Puertollano), M^a Carmen Ramagge Martín (Hospital de La Línea), José Ignacio Ayesararón Rota (Hospital Son Espases), Marcio Borges (Hospital de Son Llatzer), Enrique Piacentini, Ricard Ferrer (Hospital Mútua de Terrassa), Josep Maria Sirvent, Cristina Murcia, Gina Rognoni (Hospital Universitari Dr. Josep Trueta de Girona), José Antonio Gonzalo, Diego Parra Ruiz, Natalia Bretón Díez, José Ignacio Argüelles Antuña (Hospital Universitario Central de Asturias), Leonardo Lorente Ramos (Hospital Universitario de Canarias), Helena Yáñez (Hospital Universitario de Guadalajara), Ana Loza (Hospital Universitario de Valme), Borja Suberbiola (Hospital Universitario Marqués de Valdecilla), Domingo Ruiz de la Cuesta Martín (Hospital Universitario Miguel Servet Zaragoza), María del Mar Martín Velasco (Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria), Antonio Pontes Moreno, Rafael León López, Juan Carlos Pozo (Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba), Luis Tamayo Lomas, Jesús Blanco, Arturo Muriel, José Ángel Berezo (Hospital Universitario Río Hortega), Paula Ramírez, Miguel Ángel Chivell Monleón (Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia), Juan Carlos Ruiz Rodríguez, Jesús Caballero, Adolf Ruiz, Alejandra García, Jordi Riera, Javier Sarrapio, Francesc Sanpedro, José Carlos Martín, Tatiana Acero (Hospital Universitari Vall Hebrón), Ana Carolina Caballero, Silvia María Cortés Díaz (Hospital Virgen de la Concha, Zamora), M. Victoria de la Torre, Begoña Mora Ordóñez (Hospital Virgen de la Victoria), José Garnacho Montero (Hospital Virgen del Rocío), Eduardo Palencia Herrejón, Begoña Bueno García (Hospital Infanta Leonor, Madrid), Gumersindo González-Díaz, Andrés Carrillo (Hospital Morales Meseguer), Pedro Jesús Domínguez García (Hospital Juan Ramón Jiménez), Ruth Jorge García (Hospital Nuestra Señora de Gracia Zaragoza), Almudena Simón (Hospital Nuestra Señora del Prado), José Carlos Torralba Allué (Hospital General Obispo Polanco Teruel), Teresa Recio Gómez (Hospital San Pedro de Alcántara, Cáceres), Ricardo Díaz Abad (Hospital Severo Ochoa, Madrid), Mar Gobernado (Hospital Santa Bárbara, Soria), Francisco Guerrero Gómez (Hospital Torrecárdenas), José Castaño Pérez (Hospital Virgen de las Nieves), Fernando Bueno Andrés (Hospital Virgen del Puerto, Plasencia), Elena Bustamante Munguira, Gaspar Tuero (Hospital de Can Mises), José Francisco Olea Parejo (Hospital Lucus Augusti-Lugo), Miguel Soto, Susana Sancho Chinesta, Rafa Zaragoza (Hospital Universitario Dr. Peset de Valencia), Carmen Fernández González (Complejo Hospitalario de Ferrol Arquitecto Marcidé), Manuel Castellano (Hospital Alto Guadalupe), José María Bonell (Hospital Clínica Palma Planas), M^a Jesús Broch Porcar (Hospital de Sagunto), Néstor Bacelar (Clínica Corcharán), Isabel Cremades (Hospital Reina Sofía de Murcia), and Miguel Valdivia and Pedro Galdós (Hospital Puerta del Hierro).

Funding

Research grant Instituto de Salud Carlos III (FIS 10/01497), CM12/00066.

Availability of data and materials

The datasets used and/or analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

Authors' contributions

RF and MLM had full access to all of the data in the study and take responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis. GG and MLM: data monitoring. RF and AA: study concept and design. RF, ML, M, LAR, MVT, GG, RZ, MB, JB, EPH, and AA: acquisition of data. RF and AA: general coordination. LAR, MVT, GG, RZ, MB, JB, and EPH: area coordinators. RF, MLM, and AA: drafting of the manuscript and analysis and interpretation of data. All authors: critical revision of the manuscript for important intellectual content. RF and DS: statistical analysis. All authors read and approved the final manuscript.

Ethics approval and consent to participate

The study was approved by our institutional review board (reference 2,011,521) and the ethics committees at each participating center approved the study protocol and waived the need for informed consent because the intervention was a quality improvement program and patients' anonymity was guaranteed.

Consent for publication

Not applicable.

Competing interests

AA received funding for himself from Grifols, Lilly Foundation, and Fisher & Paykel. Other authors declare that they have no competing interests.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Author details

¹Intensive Care Department, Shock, Organ Dysfunction and Resuscitation Research Group, Vall d'Hebron Research Institute, Vall d'Hebron University Hospital, Autonomous University of Barcelona, Barcelona, Spain. ²CIBER Enfermedades Respiratorias, Madrid, Spain. ³Intensive Care Department, Hospital Universitario General de Catalunya, Autonomous University of Barcelona, Sant Cugat del Vallés, Spain. ⁴Intensive Care Department, Corporación Sanitaria Universitaria Parc Taulí, Autonomous University of Barcelona, Sabadell, Spain. ⁵Epidemiology and Assessment Unit, Fundació Parc Taulí, Autonomous University of Barcelona, Sabadell, Spain. ⁶Intensive Care Department, Hospital Universitario de la Coruña, A Coruña, Spain. ⁷Intensive Care Department, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, Spain. ⁸Intensive Care Department, Hospital General Universitario Morales Meseguer, Murcia, Spain. ⁹Intensive Care Department, Hospital Universitario Doctor Peset, Valencia, Spain. ¹⁰Intensive Care Department, Hospital Son Llatzer, Palma de Mallorca, Spain. ¹¹Intensive Care Department, Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid, Spain. ¹²Intensive Care department, Hospital Universitario "Infanta Leonor", Madrid, Spain.

Received: 10 January 2018 Accepted: 8 June 2018

Published online: 22 June 2018

References

- Martin GS. Sepsis, severe sepsis and septic shock: changes in incidence, pathogens and outcomes. *Expert Rev Anti-Infect Ther.* 2012;10:701–6.
- Gaieski DF, Edwards JM, Kallan MJ, Carr BG. Benchmarking the incidence and mortality of severe sepsis in the United States. *Crit Care Med.* 2013; 41(5):1167–74.
- Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med.* 2003;348:1546–54.
- Brun-Buisson C. The epidemiology of the systemic inflammatory response. *Intensive Care Med.* 2000;26(Suppl1):564–74.
- Mayr FB, Yende S, Angus DC. Epidemiology of severe sepsis. *Virulence.* 2014; 5:4–11.
- Levy MM, Dellinger RP, Townsend SR, et al. The surviving Sepsis campaign: results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis. *Intensive Care Med.* 2010;36:222–31.
- 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.
- Bochud P-Y, Bonten M, Marchetti O, Calandra T. Antimicrobial therapy for patients with severe sepsis and septic shock: an evidence-based review. *Crit Care Med.* 2004;32:5495–512.
- Siddiqui S, Razzak J. Early versus late pre-intensive care unit admission broad spectrum antibiotics for severe sepsis in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;10:CD007081. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007081.pub2>.
- Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving Sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med.* 2013;41:580–637.
- Ferrer R, Artigas A, Suarez D, et al. Effectiveness of treatments for severe sepsis: a prospective, multicenter, observational study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180:861–6.
- Suberviola Cañas B, Jáuregui R, Ballesteros MÁ, Leizaola O, González-Castro A, Castellanos-Ortega A. Effects of antibiotic administration delay and inadequacy upon the survival of septic shock patients. *Med Int.* 2015;39(8): 459–66.
- Kumar G, Ellis P, Arabi Y, et al. Initiation of inappropriate microbial therapy results in a fivefold reduction of survival in human septic shock. *Chest.* 2009; 136:1237–48.
- Kumar A, Roberts D, Wood KE, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med.* 2006;34:1589–96.
- Ferrer R, Martín-Loeches I, Phillips G, et al. Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour: results from a guideline-based performance improvement program. *Crit Care Med.* 2014;42:1749–55.
- Ulldemolins M, Nuviols X, Palomar M, et al. Appropriateness is critical. *Crit Care Clin.* 2011;27:35–51.
- Masterton RG. Antibiotic de-escalation. *Crit Care Clin.* 2011;27:149–62.
- Dryden M, Johnson AP, Ashiru-Oredope D, Sharland M. Using antibiotics responsibly: right drug, right time, right dose, right duration. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66:2441–3.
- Levy MM, Fink MP, et al. For the international Sepsis definitions conference. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis definitions conference. *Intensive Care Med.* 2003;29:530–8.
- Scales DC, Dainty K, Hales B, et al. A multifaceted intervention for quality improvement in a network of intensive care units: a cluster randomized trial. *JAMA.* 2011;305:363.
- Groth ME, Chan-Tompkins NH, Hegde GG, et al. Delays in the administration of antimicrobials in the emergency department and the impact of an educational intervention to improve this administration. *Eur J Emerg Med.* 2013;20:339–43.
- Houck PM, Bratzler DW. Administration of first hospital antibiotics for community-acquired pneumonia: does timeliness affect outcomes? *Curr Opin Infect Dis.* 2005;18:151–6.
- Capelastegui A, España PP, Quintana JM, et al. Improvement of process-of-care and outcomes after implementing a guideline for the management of community-acquired pneumonia: a controlled before-and-after design study. *Clin Infect Dis.* 2004;39:955–63.
- Herran-Monge R, Muriel-Bombin A, García-García MM, Merino-García PA, Citores-Gonzalez R, Fernandez-Ratero JA, Albala N, Carriedo D, Moradillo-Gonzalez S, Alvarez-Martinez B, Macías S, María J, Calavia F, Tarancon C, Villar J, Blanco J, On behalf of the GRECIA network. Mortality reduction and long-term compliance with surviving sepsis campaign: a nationwide multicenter study. *Shock.* 2016;45:598–606.
- Ramsay C, Brown E, Hartman G, et al. Room for improvement: a systematic review of the quality of evaluations of interventions to improve hospital antibiotic prescribing. *J Antimicrob Chemother.* 2003;52:764–71.
- Grimshaw JM, Shirran L, Thomas R, et al. Changing provider behavior: an overview of systematic reviews of interventions. *Med Care.* 2001;39(8 Suppl 2):12–45.27.
- Needham DM. Patient safety, quality of care, and knowledge translation in the intensive care unit. *Respir Care.* 2010;55:922–8.
- Evans KH, Daines W, Tsui J, et al. Septris: a novel, mobile, online, simulation game that improves sepsis recognition and management. *Acad Med.* 2015; 90:180–4.
- Aki EA, Kairouz VF, Sackett KM, et al. Educational games for health professionals. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;1:CD006411. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006411.pub3>.
- Weiner SG, Brown SF, Goetz JD, Webber CA. Weekly e-mail reminders influence emergency physician behavior: a case study using the joint

- commission and Centers for Medicare and Medicaid Services pneumonia guidelines. *Acad Emerg Med*. 2009;16:626–31.
31. Sinuff T, Cook D, Giacomini M, et al. Facilitating clinician adherence to guidelines in the intensive care unit: a multicenter, qualitative study. *Crit Care Med*. 2007;35:2083–9.
 32. Seymour CW, Gestin F, Prescott HC, et al. Time to treatment and mortality during mandated emergency care for sepsis. *N Engl J Med*. 2017;376(23):2235–44.
 33. Liu VX, Fielding-Singh V, Greene JD, et al. The timing of early antibiotics and hospital mortality in sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196(7):856–63.
 34. Whiles BB, Deis AS, Simpson SQ. Increased time to initial antimicrobial administration is associated with progression to septic shock in severe sepsis patients. *Crit Care Med*. 2017;45(4):623–9.
 35. Sterling SA, Miller WR, Pryor J, et al. The impact of timing of antibiotics on outcomes in severe sepsis and septic shock: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*. 2015;43:1907–15.
 36. Bloos F, Rüdell H, Thomas-Rüdell D, et al. Effect of a multifaceted educational intervention for anti-infectious measures on sepsis mortality: a cluster randomized trial. *Intensive Care Med*. 2017; <https://doi.org/10.1007/s00134-017-4782-4>. [Epub ahead of print]
 37. Esteban E, Belda S, Garcia-Soler P, et al. A multifaceted educational intervention shortened time to antibiotic administration in children with severe sepsis and septic shock: ABISS Edusepsis pediatric study. *Intensive Care Med*. 2017; <https://doi.org/10.1007/s00134-017-4721-4>. [Epub ahead of print]
 38. Singer M. Antibiotics for sepsis: does each hour really count, or is it incestuous amplification? *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196(7):800–2.
 39. Garnacho-Montero J, Gutiérrez-Pizarraya A, Escobedo-Ortega A, et al. De-escalation of empirical therapy is associated with lower mortality in patients with severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med*. 2014;40(1):32–40.
 40. Leone M, Bourgoin A, Cambon S, Dubuc M, Albanèse J, Martin C. Empirical antimicrobial therapy of septic shock patients: adequacy and impact on the outcome. *Crit Care Med*. 2002;31:462–7.
 41. Lagu T. Translating knowledge into practice in critical care settings. *Crit Care Med*. 2013;41:2659–60.
 42. Levy MM, Pronovost PJ, Dellinger RP, et al. Sepsis change bundles: converting guidelines into meaningful change in behavior and clinical outcome. *Crit Care Med*. 2004;32:5595–7.
 43. Wagner AK, Soumerai SB, Zhang F, et al. Segmented regression analysis of interrupted time series studies in medication use research. *J Clin Pharm Ther*. 2002;27:299–309.
 44. Sánchez B, et al. Declining mortality due to severe sepsis and septic shock in Spanish intensive care units: a two-cohort study in 2005 and 2011. *Med Int*. 2017;41(1):28–37.

Ready to submit your research? Choose BMC and benefit from:

- fast, convenient online submission
- thorough peer review by experienced researchers in your field
- rapid publication on acceptance
- support for research data, including large and complex data types
- gold Open Access which fosters wider collaboration and increased citations
- maximum visibility for your research: over 100M website views per year

At BMC, research is always in progress.

Learn more biomedcentral.com/submissions



Impact of Source Control in Patients With Severe Sepsis and Septic Shock

María Luisa Martínez, MD¹; Ricard Ferrer, MD, PhD^{2,3}; Eva Torrents, MD¹;
Raquel Guillamat-Prats, PhD³; Gemma Gomà, RN¹; David Suárez, MSc, PhD⁴;
Luis Álvarez-Rocha, MD⁵; Juan Carlos Pozo Laderas, MD, PhD⁶; Ignacio Martín-Loeches, MD, PhD⁷;
Mitchell M. Levy, MD, FCCP, FCCM⁸; Antonio Artigas, MD, PhD^{1,3}; for the Edusepsis Study Group

Objectives: Time to clearance of pathogens is probably critical to outcome in septic shock. Current guidelines recommend intervention for source control within 12 hours after diagnosis. We aimed to determine the epidemiology of source control in the management of sepsis and to analyze the impact of timing to source control on mortality.

¹Intensive Care Department, Sabadell Hospital, Instituto Universitario Parc Taulí, Autonomous University of Barcelona, Sabadell, Spain.

²Intensive Care Department, Vall d'Hebron University Hospital, Autonomous University of Barcelona, Barcelona, Spain.

³CIBER-Enfermedades Respiratorias, Barcelona, Spain.

⁴Epidemiology and Assessment Unit, Fundació Parc Taulí, Autonomous University of Barcelona, Sabadell, Spain.

⁵Intensive Care Department, A Coruña University Hospital, A Coruña, Spain.

⁶Intensive Care Department, Reina Sofia de Córdoba University Hospital, Córdoba, Spain.

⁷Multidisciplinary Intensive Care Research Organization (MICRO), St James's University Hospital, Trinity Centre for Health Sciences, Dublin, Ireland.

⁸Medical Intensive Care Unit, Rhode Island Hospital, Brown University School of Medicine, Providence, RI.

A list of Edusepsis Study Group is provided in the ACKNOWLEDGMENT section.

Supplemental digital content is available for this article. Direct URL citations appear in the printed text and are provided in the HTML and PDF versions of this article on the journal's website (<http://journals.lww.com/ccmjournal>).

Supported, in part, by research grant from Instituto de Salud Carlos III (FIS 10/01497) (CM12/00066).

Dr. Martínez's institution received grant support (research grant from Instituto de Salud Carlos III [FIS 10/01497] [partial payment]). Dr. Ferrer served as a board member for Laboratorios Ferrer, Abot, and Grifols and lectured for Grifols. His institution received grant support from Instituto Carlos III. Dr. Gomà's institution received grant support from Gemma Goma. Dr. Álvarez-Rocha lectured for Pfizer. Dr. Levy's institution received grant support from ImmuneExpress (study on sepsis on the medical wards). Dr. Artigas' institution received grant support research grant from Instituto de Salud Carlos III (FIS 10/1497) [partial payment]). The remaining authors have disclosed that they do not have any potential conflicts of interest.

For information regarding this article, E-mail: luisa.martinez@quironosalud.es. Copyright © 2016 by the Society of Critical Care Medicine and Wolters Kluwer Health, Inc. All Rights Reserved.

DOI: 10.1097/CCM.0000000000002011

Design: Prospective observational analysis of the Antibiotic Intervention in Severe Sepsis study, a Spanish national multicenter educational intervention to improve antibiotherapy in sepsis.

Setting: Ninety-nine medical-surgical ICUs in Spain.

Patients: We enrolled 3,663 patients with severe sepsis or septic shock during three 4-month periods between 2011 and 2013.

Interventions: Source control and hospital mortality.

Measurements and Main Results: A total of 1,173 patients (32%) underwent source control, predominantly for abdominal, urinary, and soft-tissue infections. Compared with patients who did not require source control, patients who underwent source control were older, with a greater prevalence of shock, major organ dysfunction, bacteremia, inflammatory markers, and lactic acidemia. In addition, compliance with the resuscitation bundle was worse in those undergoing source control. In patients who underwent source control, crude ICU mortality was lower (21.2% vs 25.1%; $p = 0.010$); after adjustment for confounding factors, hospital mortality was also lower (odds ratio, 0.809 [95% CI, 0.658–0.994]; $p = 0.044$). In this observational database analysis, source control after 12 hours was not associated with higher mortality (27.6% vs 26.8%; $p = 0.789$).

Conclusions: Despite greater severity and worse compliance with resuscitation bundles, mortality was lower in septic patients who underwent source control than in those who did not. The time to source control could not be linked to survival in this observational database. (*Crit Care Med* 2016; XX:00–00)

Key Words: critical care; infection control; mortality; sepsis; septic shock; severe sepsis

Sepsis is an inflammatory response to severe infection with organ dysfunction (1). Infection initiates cytokine release, leading to a global inflammatory cascade. Under the recent hypothesis that bacterial load is the primary driver of septic organ dysfunction, the rapid clearance of pathogens is the central determinant of outcome in septic shock (2), and early appropriate antimicrobial therapy and source control are key to sepsis management.

Source control comprises “all physical measures to eliminate sources of infection, to control contamination, and to restore anatomy and function” (3). It includes draining infected fluids, debriding infected soft tissues, removing infected devices or foreign bodies, and correcting anatomic derangement causing microbial contamination. Source control’s effectiveness depends on the infection site, the patient’s pre-morbid state, and the resources available (4).

The Surviving Sepsis Campaign (SSC) recommends all patients with severe sepsis or septic shock be evaluated as soon as possible for specific infection sites amenable to source control and undergo source control within 12 hours after diagnosis (grade 1C, SSC 2012) (5). However, source control has received less attention than other treatments in the SSC. In addition, although studies show that early compliance with the SSC bundles is associated with lower mortality (6–8), evidence regarding the impact of the timing of source control in patients with severe sepsis or septic shock is lacking.

The impact of source control in septic patients is not fully understood. We aimed to assess the epidemiology of the need for source control and its role in the management of patients with severe sepsis or septic shock. We hypothesized that delays in source control after onset of severe sepsis or septic shock would worsen outcome.

MATERIALS AND METHODS

Study Design

We conducted a prospective secondary analysis of the Antibiotic Intervention in Severe Sepsis study, a Spanish national multicenter educational intervention in 99 medical-surgical ICUs homogeneously distributed throughout Spain. All consecutive adults with severe sepsis or septic shock admitted to participating ICUs during three 4-month periods (April to July 2011, April to July 2012, and January to April 2013) were eligible for the study.

Each center’s ethics committee approved the study and waived the informed consent requirement due to the study’s observational and anonymous nature.

The study design, data collection, and quality control measures are in detailed in Appendix S1 (Supplemental Digital Content 1, <http://links.lww.com/CCM/C27>). Severe sepsis was defined as sepsis associated with organ dysfunction unexplained by other causes. Septic shock was defined as sepsis associated with systolic blood pressure less than 90 mm Hg, mean arterial pressure less than 65 mm Hg, or a reduction in systolic blood pressure more than 40 mm Hg from baseline despite adequate volume resuscitation (9).

Process of Care and Outcome Measurements

We recorded demographic characteristics (age and sex), Charlson comorbidity score, presence of shock, diagnosis at admission (medical, emergency surgery, and elective surgery), site of infection, type of infection (community acquired, healthcare related, hospital acquired, or ICU acquired), organ dysfunction at sepsis presentation, worst value of inflammatory markers

(C-reactive protein and procalcitonin) in the first 24 hours of sepsis onset, presence of bacteremia, need for source control, and worst Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II score during the first 24 hours in the ICU.

Attending physicians decided when specific percutaneous or surgical source control were necessary. Appendix S2 (Supplemental Digital Content 2, <http://links.lww.com/CCM/C28>) describes the source control techniques in detail. We recorded time from onset of severe sepsis or septic shock to source control and divided patients into those who received early (< 12 hr) and late (\geq 12 hr) source control. We also recorded time from onset to other acts and targets prescribed in the SSC guidelines (10): measuring serum lactate, obtaining blood cultures, administering broad-spectrum antibiotics, administering fluids and/or vasopressors in patients with hypotension and/or lactate more than 4 mmol/L (36 mg/dL), and achieving central venous pressure greater than or equal to 8 mm Hg and central venous oxygen saturation greater than or equal to 70%. We also recorded the appropriateness of antibiotic therapy, defined as the administration of an antimicrobial agent with in vitro microbiologic activity against the isolated pathogen. To facilitate antibiotic prescription, researchers used preferentially their local guideline or an electronic clinical decision support system (<http://www.es.dgai-abx.de>).

Patients were followed up until death or hospital discharge. The primary outcome variable was hospital mortality. Secondary outcome measures included days of mechanical ventilation, days of vasopressors, hospital and ICU lengths of stay, and ICU mortality.

Statistical Analysis

Descriptive statistics included frequencies and percentages for categorical variables and means, SD, CIs, medians, and interquartile ranges for continuous variables. To compare continuous variables, we used Student *t* test or the Mann-Whitney *U* test as appropriate. To analyze categorical variables, we used the chi-square test or Fisher exact test as appropriate.

To assess the impact of source control, we used multivariate logistic regression with ICU and hospital mortality as the dependent variables and source control, age, sex, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II score, the presence of shock, Charlson comorbidity score, patient location at sepsis diagnosis, site of infection, appropriateness of antibiotic therapy, and compliance with early antibiotic administration and resuscitation with fluids and/or vasopressors as independent variables.

In the group who underwent source control, we did a multivariable analysis to assess the impact of time to source control (< 12 vs \geq 12 hr) on hospital mortality, including the same variables as in the previous model. To better understand the importance of time to source control, we applied the same regression model for abdominal, urologic, and skin and soft-tissue infections.

We also examined time to source control as a continuous variable. To determine the best cutoff time to source control to discriminate mortality, we plotted a receiver operating characteristic curve (ROC) and calculated the area under the curve (AUC).

Statistical tests were two tailed with significance defined as p value less than 0.05. We used SPSS version 15.0 (SPSS, Chicago, IL) for all analyses.

RESULTS

Patients Undergoing Source Control Versus Those Who Did Not

A total of 3,663 patients met the criteria for severe sepsis or septic shock during the study periods; 1,173 (32%) of these underwent surgical or percutaneous procedures for source control. **Table 1** summarizes patients' demographics, preexisting medical conditions, and baseline clinical, physiologic, and laboratory variables. Compared with patients who did not require source control, patients undergoing source control were older, and a higher proportion had shock. Coagulopathy, hyperlactatemia, and heart, kidney, and liver failures were more common in patients who required source control. Patients who required source control had more bacteremic episodes and higher levels of C-reactive protein and procalcitonin. The most common source of sepsis was abdominal infection in patients undergoing source control ($n = 788$; 67.2%) and respiratory infection in patients who did not require source control ($n = 1,189$; 47.8%). A greater proportion of patients in the source control group were admitted after urgent surgery and had hospital-acquired infections.

Compliance with three of the six tasks in the 6-hour resuscitation bundle (lactate measurement, blood cultures before antibiotics, and early administration of broad spectrum antibiotics) was worse in patients requiring source control than in those who did not. Overall compliance with all elements in the resuscitation bundle was also lower in patients requiring source control (**Table 2**).

Table 3 reports the outcome data for patients who required source control versus those who did not. Patients who required source control needed more days of vasopressor treatment, but no differences were observed in days of mechanical ventilation. The hospital stay was longer in patients who required source control (32.5 vs 27.4 d in those that did not; $p < 0.001$); the ICU stay was similar in the two groups. ICU mortality was lower in patients requiring source control (21.2% vs 25.1%; $p = 0.010$), but hospital mortality was similar in the two groups. After adjusting for possible confounders, ICU mortality remained lower in patients who underwent source control (**Table S1**, Supplemental Digital Content 3, <http://links.lww.com/CCM/C29>), and hospital mortality was also lower in patients undergoing source control (odds ratio, 0.809 [95% CI, 0.658–0.994]; $p = 0.044$) (**Table 4**).

Timing of Source Control

A total of 1,173 patients (32%) underwent procedures for source control, and time was recorded in 1,090 of these; thus, 83 patients were excluded because time to source control was unknown. Median time to source control was 4.6 hours (1–11.5 hr). Interventions for source control were done within 12 hours of sepsis onset in 825 patients (75.7%). No significant

differences in demographic or clinical characteristics were found between patients who underwent source control within 12 hours of onset and those who underwent source control later (**Table S2**, Supplemental Digital Content 4, <http://links.lww.com/CCM/C30>). Compliance with the items in the 6-hour resuscitation bundle was better in patients undergoing source control within 12 hours of onset than in those undergoing source control later, except blood cultures before antibiotics and early administration of broad-spectrum antibiotics, where no differences were observed (**Table S3**, Supplemental Digital Content 5, <http://links.lww.com/CCM/C31>).

Table 5 reports the outcome data for patients who underwent source control within 12 hours of onset versus those who underwent source control later. No significant differences between the two groups were observed in hospital stay, ICU stay, hospital mortality, or ICU mortality.

ROC curves analyzing time to source control as a continuous variable failed to identify a point of maximum sensitivity and specificity to predict the optimum time for source control; we observed no relationship between time to source control and mortality in the group of patients who underwent source control (AUC = 0.504, nonsignificant [ns]) (**Fig. S1**, Supplemental Digital Content 6, <http://links.lww.com/CCM/C32>; legend, Supplemental Digital Content 17, <http://links.lww.com/CCM/C43>) or in the subgroups of patients who underwent percutaneous source control (AUC = 0.537, ns) (**Fig. S2**, Supplemental Digital Content 7, <http://links.lww.com/CCM/C33>; legend, Supplemental Digital Content 17, <http://links.lww.com/CCM/C43>) or surgical source control (AUC = 0.523, ns) (**Fig. S3**, Supplemental Digital Content 8, <http://links.lww.com/CCM/C34>; legend, Supplemental Digital Content 17, <http://links.lww.com/CCM/C43>).

When we analyzed the outcomes for patients who needed source control in the subgroups with abdominal, urinary, and skin and soft-tissue infections, we found no significant differences between the less than 12 hour and greater than or equal to 12 hour groups, except longer duration of vasopressors in patients with skin and soft-tissue infections (early source control: 4.3 d vs late source control: 8.6 d; $p < 0.001$) (**Table S4**, Supplemental Digital Content 9, <http://links.lww.com/CCM/C35>; **Table S5**, Supplemental Digital Content 10, <http://links.lww.com/CCM/C36>; and **Table S6**, Supplemental Digital Content 11, <http://links.lww.com/CCM/C37>).

Univariate analysis found no difference in time to source control between survivors and nonsurvivors (**Table S7**, Supplemental Digital Content 12, <http://links.lww.com/CCM/C38>). Multivariable logistic regression adjusting for possible confounders showed no relationship between time to source control less than 12 hours and hospital mortality in the group of patients who underwent source control (**Table S8**, Supplemental Digital Content 13, <http://links.lww.com/CCM/C39>) or in the subgroups of patients with abdominal, urinary, and skin and soft-tissue infections (**Table S9**, Supplemental Digital Content 14, <http://links.lww.com/CCM/C40>; **Table S10**, Supplemental Digital Content 15, <http://links.lww.com/CCM/C41>; and **Table 11**, Supplemental Digital Content 16, <http://links.lww.com/CCM/C42>).

TABLE 1. Demographic and Clinical Characteristics of Patients

Patient Characteristic	All Patients, n = 3,863	Patients Not Requiring Source Control, n = 2,490 (68%)	Patients Requiring Source Control, n = 1,173 (32%)	p
General data				
Age (yr), mean (SD)	64 (15.1)	62.8 (15.2)	66.7 (14.6)	< 0.001
Sex (male), n (%)	2,319 (63.3)	1,621 (65.1)	698 (59.5)	0.001
Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, mean (SD)	21.8 (8.01)	22.03 (8.2)	21.3 (7.6)	0.010
Shock, n (%)	2,497 (68.2)	1,630 (65.5)	867 (73.9)	< 0.001
Charlson comorbidity score, mean (SD)	2.6 (2.3)	2.6 (2.3)	2.7 (2.2)	0.531
C-reactive protein (mg/dL), mean (SD) ^a	24.2 (13.7)	23.6 (13.9)	25.5 (12.9)	< 0.001
Procalcitonin (ng/mL), mean (SD) ^b	26.2 (37.6)	24.1 (34.7)	31.2 (43)	0.001
Bacteremia, n (%)	1,211 (40.1)	821 (37.9)	390 (45.5)	< 0.001
Appropriate antibiotic therapy, n (%)	1,911 (51.9)	1,231 (49.4)	670 (57.1)	< 0.001
Organ failure at sepsis presentation, n (%)				
No. of organ failures (SD)	2.98 (1.4)	2.98 (1.4)	2.98 (1.4)	0.914
Cardiovascular	3,019 (82.4)	1,994 (80.1)	1,025 (87.4)	< 0.001
Respiratory	1,602 (43.7)	1,275 (51.2)	327 (27.9)	< 0.001
Renal	2,068 (56.5)	1,351 (54.3)	717 (61.1)	< 0.001
Hyperbilirubinemia	606 (16.5)	386 (15.5)	220 (18.8)	0.013
Thrombocytopenia	856 (23.4)	620 (24.9)	236 (20.1)	0.001
Coagulation	1,143 (31.2)	749 (30.1)	394 (33.6)	0.032
Hyperlactatemia	1,630 (44.5)	1,056 (42.4)	574 (48.9)	< 0.001
Site of infection, n (%)				
Abdominal	1,234 (33.7)	446 (17.9)	788 (67.2)	< 0.001
Respiratory	1,232 (33.6)	1,189 (47.8)	43 (3.7)	
Urologic	606 (16.5)	459 (18.4)	147 (12.5)	
Skin and/or soft tissue	258 (7.0)	140 (5.6)	118 (10.1)	
Central nervous system	87 (2.4)	82 (3.3)	5 (0.4)	
Other	246 (6.7)	174 (7.0)	72 (6.1)	
Type of infection (acquisition site), n (%)				
Community acquired	2,285 (62.4)	1,607 (64.5)	678 (57.8)	< 0.001
Healthcare related	438 (12)	318 (12.8)	120 (10.2)	
Hospital acquired	780 (21.3)	443 (17.8)	337 (28.7)	
ICU acquired	160 (4.4)	122 (4.9)	38 (3.2)	
Diagnosis at admission, n (%)				
Medical	2,567 (70.1)	2,256 (90.6)	311 (26.5)	< 0.001
Surgical	205 (5.6)	109 (4.4)	96 (8.2)	
Urgent surgical	891 (24.3)	125 (5)	766 (65.3)	

^an = 2,763 patients.^bn = 2,084 patients.

TABLE 2. Compliance With Sepsis Resuscitation Bundle in Source Control Group Versus Nonsource Control Group

Sepsis Resuscitation Bundle, 6 h, n (%)	All Patients, n = 3,663	Patients Not Requiring Source Control, n = 2,490	Patients Requiring Source Control, n = 1,173	p
All resuscitation measures	379 (10.3)	279 (11.2)	100 (8.5)	0.013
Measure lactate	2,709 (74.0)	1,876 (75.3)	833 (71.0)	0.005
Blood cultures before antibiotics	1,906 (52.0)	1,376 (55.3)	530 (45.2)	< 0.001
Early broad-spectrum antibiotics	2,550 (69.6)	1,763 (70.8)	787 (67.1)	0.023
Fluids and vasopressors	2,152 (58.7)	1,452 (58.3)	700 (59.7)	0.434
Central venous pressure, \geq 8 mm Hg	1,609 (43.9)	1,113 (44.7)	496 (42.3)	0.170
Central venous oxygen saturation, \geq 70%	1,236 (33.7)	849 (34.1)	387 (33.0)	0.510

TABLE 3. Outcome Measurements in Source Control Group Versus Nonsource Control Group

Outcome Measurements	All Patients, n = 3,663	Patients Not Requiring Source Control, n = 2,490	Patients Requiring Source Control, n = 1,173	p
Duration of mechanical ventilation, d, mean (sd)	6.88 (13.2)	6.78 (13.0)	7.11 (13.6)	0.480
Duration of vasopressors, d, mean (sd)	4.26 (7.2)	4.01 (6.6)	4.8 (8.4)	0.002
ICU stay, d, mean (sd)	11.8 (15.4)	11.6 (15.03)	12.3 (16.02)	0.202
Hospital stay, d, mean (sd)	29.04 (28.6)	27.4 (27.8)	32.5 (30.1)	< 0.001
Mortality, n (%)				
ICU	875 (23.9)	626 (25.1)	249 (21.2)	0.010
Hospital	1,088 (29.7)	756 (30.4)	332 (28.3)	0.203

DISCUSSION

This prospective observational study in patients with severe sepsis and septic shock found significantly lower mortality, even after adjustment for confounding factors, in patients who underwent measures for source control than in those who did not, despite the greater risk of death in patients who underwent source control. These findings underline the importance of source control in the management of patients with severe sepsis or septic shock.

In this large population of patients with severe sepsis or septic shock, one third of all patients underwent source control. Another recent prospective observational multicenter study including 1,011 patients with severe sepsis or septic shock reported that 41.7% underwent source control (11). The characteristics of the patients and most importantly the site of infection in this study were similar to those in our study (12).

Compared with patients who did not require source control, a higher proportion of patients who underwent source control presented shock and major organ dysfunction, probably because of higher bacterial load as suggested by the higher rates of bacteremia and higher levels of procalcitonin and C-reactive protein biomarkers that correlate with the inflammatory response. Serum procalcitonin increases with the severity of sepsis and organ dysfunction (13–16). A greater

proportion of patients in the group who underwent source control had undergone surgery, and manipulation of a focus with a high microbial load might explain the higher rates of bacteremia and more severe inflammatory response (3). In addition, patients who underwent source control were older and a greater proportion had abdominal and nosocomial infections, factors independently associated with mortality (12, 17). Although patients who required source control received more appropriate antibiotherapy, the time to first antibiotic administration was longer in this group, and delays in antibiotic administration over the first 6 hours after sepsis identification are associated with increased mortality (7). Furthermore, compliance with two other tasks in the resuscitation bundle (blood cultures before antibiotic administration and lactate measurement) was worse in patients who required source control. It is unclear why there should be differences in compliance based on the use of source control, but delays might be because of prioritizing source control when needed.

Thus, although patients who underwent source control were at a greater risk than those who did not, they had lower mortality even after adjustment for confounding factors. These findings strongly support the importance of source control and lend weight to the new paradigm proposed by Kumar et al (2) to explain the pathophysiology of sepsis, where microbiologic

TABLE 4. Multivariate Analysis of Risk Factors for Hospital Mortality in All Patients (n = 3,663)

Factors	OR	95% CI	P
Source control ^a	0.809	0.658–0.994	0.044
Age ^b	1.017	1.011–1.023	< 0.001
Sex, female ^c	1.131	0.955–1.340	0.154
Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II ^d	1.102	1.090–1.115	< 0.001
Septic shock ^d	1.338	1.108–1.616	0.002
Charlson comorbidity score ^e	1.067	1.029–1.106	< 0.001
Early broad-spectrum antibiotics	0.804	0.672–0.963	0.018
Fluids and vasopressors	0.863	0.733–1.014	0.074
Appropriate antibiotic therapy ^f	0.710	0.538–0.938	0.016
Nosocomial acquired infection ^g	1.971	1.610–2.414	< 0.001
Site of infection ^h			
Abdominal	0.952	0.758–1.196	0.671
Urologic	0.289	0.215–0.388	< 0.001
Central nervous system	1.179	0.683–2.036	0.554
Skin and soft-tissue	0.935	0.667–1.311	0.696
Others	1.073	0.779–1.478	0.664

^aCompared with patients not requiring control.

^bPer each point increase.

^cCompared with male sex.

^dCompared with severe sepsis.

^eCompared with inappropriate antibiotic therapy.

^fCompared with the emergency department.

^gCompared with respiratory infection.

TABLE 5. Outcome Measurements in the Source Control Group

Outcome Measurements	All Patients Receiving Source Control, n = 1,090	Patients Receiving Source Control < 12 hr, n = 825	Patients Receiving Source Control ≥ 12 hr, n = 265	P
Duration of mechanical ventilation, d, mean (SD)	7.1 (13.1)	7.1 (12.9)	7.1 (13.9)	0.995
Duration of vasopressors, d, mean (SD)	4.8 (8.1)	4.6 (7.5)	5.4 (9.7)	0.168
ICU stay, d, mean (SD)	12.2 (15.3)	12.1 (15.2)	12.6 (15.4)	0.518
Hospital stay, days mean (SD)	32.3 (31.3)	31.9 (29.7)	31.6 (28.5)	0.884
Mortality, n (%)				
ICU	226 (20.7)	172 (20.8)	54 (20.4)	0.869
Hospital	299 (27.4)	228 (27.6)	71 (26.8)	0.789

load is the main driver of septic shock and rapid clearance of pathogens is central to outcome. This paradigm incorporates the concept of irreversible shock and suggests that the best approach to treatment is to minimize the time when a number of microorganisms sufficient to generate shock are present. Thus, early potent antimicrobial therapy and adequate source control are key components in sepsis management. Both crude and adjusted ICU mortality rates were lower in

patients with source control; however, the decrease in hospital mortality was not evident until we adjusted for confounding factors. The hospital stay was longer in patients who required source control. One reason for this difference could be that abdominal infections were the most common source of sepsis in the source control group, and the definitive management of abdominal infections often requires more than one source control intervention, increasing morbidity, hospital stays, and

hospital mortality (18, 19). By contrast, in patients who did not require source control, the predominant source of sepsis was pneumonia, a less drainable focus. The lack of a drainable focus seems to be associated with worse outcome. One retrospective study that reviewed macroscopic findings in autopsies of 235 surgical ICU patients who died of sepsis or septic shock found a septic focus in approximately 80%, suggesting that the need for source control may be under recognized (20).

Although source control is essential to the successful management of severe sepsis and septic shock, in this observational database, we could not demonstrate that source control was time dependent. The SSC guidelines recommend that source control be undertaken within 12 hours of diagnosis (5), up from 6 hours in the previous guidelines. This increase was based on a recent retrospective study in 106 patients with septic shock and necrotizing soft-tissue infections where a delay of surgery more than 14 hours was independently associated with hospital mortality, but that study did not analyze other cut-off times (21). Although it is reasonable to assume that rapid source control is essential to maximize survival in severely septic patients with acute physiologic deterioration, scant evidence supports this approach. Only one study in patients with severe sepsis and septic shock showed a reduction (16%) in 28-day mortality when source control was performed within the first 6 hours, and this study only analyzed 234 of the 488 patients who needed source control (11). Several studies demonstrate the importance of early source control in necrotizing infections, but the definition of early source control varied between 2 and 24 hours (22–24). Another study in a large population of patients with fecal peritonitis found that early source control was not associated with better outcome (25). In our population, patients who received early source control also received better early resuscitation, suggesting that these patients might have been sicker; however, we found no significant differences in baseline characteristics between patients who received early source control and those who received late source control. Yet, despite better early management, the mortality for patients receiving early source control was similar to those receiving late source control. The most likely explanation is that the clinical team considered source control more urgent in patients who underwent earlier source control and that the multivariate analysis failed to measure this confounder. There are at least three reasons for delaying source control in severely septic patients: 1) small foci of infection might not be clinically evident at first; 2) physicians aware of the need for source control might delay intervention in apparently stable patients to enable nonemergency source control; or 3) surgical intervention might be deferred to allow necrosis to define itself anatomically to optimize intervention (e.g., in necrotizing pancreatitis) (26, 27). Determining the impact of early versus late source control would require formal randomization and prospective trials in more homogenous populations of patients and specific sources of infection (28).

This study has several limitations. We analyzed only patients who required admission to the ICU, possibly introducing a selection bias where patients with very early source

control improve enough to avoid ICU admission. Although we adjusted for a number of predisposing patient factors, there may be other confounding factors that we did not measure. In addition, despite adherence to SSC guidelines as far as possible, many aspects of source control that we could not control (e.g., adequate preprocedure resuscitation) affect the outcome. Furthermore, we did not evaluate the type or the success of the source control measure; the specific source control technique and the technical success of the intervention can influence outcomes. A recent study in 44 ICUs found inadequate source control in 13.3% of patients with severe sepsis and septic shock (11), but percentages could be higher in necrotizing soft-tissue or abdominal infections. One study found that 64% of patients with necrotizing soft-tissue infections required more than one debridement (29), and another found that inadequate debridement was associated with increased mortality (22). Others found that failure to control the septic source in abdominal infections and the method used for source control affected outcomes (18, 30). Finally, this secondary analysis of an observational study has the weaknesses inherent to observational studies.

Our study has also strengths. We prospectively enrolled a large cohort of patients with severe sepsis and septic shock in a short time and monitored them until death or hospital discharge, resulting in a homogeneous database with high-quality control measures to ensure validity. Furthermore, the large number of ICUs participating means that the results can be extrapolated.

CONCLUSIONS

One third of patients with sepsis admitted to the ICU needed source control, especially those with abdominal and soft-tissue infections. Although patients who underwent source control were more severe and received worse initial resuscitation, their outcomes were better than those who did not undergo source control; these findings underline the importance of source control in the management of patients with severe sepsis or septic shock. We failed to demonstrate lower mortality for early source control versus late source control, but there is no rationale to defer source control in severe patients. Well-designed clinical trials including all patients with severe sepsis and septic shock, not just those admitted to the ICU, should examine the effects of early versus later source control in specific infectious foci. Educational and quality control programs are required to identify and control infectious foci in patients with severe sepsis and septic shock.

ACKNOWLEDGMENT

We gratefully acknowledge John Giba for his assistance in the preparation of the article. The Edusepsis Study Group included María Luisa Martínez, Antonio Artigas (Hospital de Sabadell, Consorci Hospitalari Parc Taulí), María del Mar Cruz (Hospital Virgen de la Salud, Toledo), Sandra Barbadillo (Hospital General de Cataluña), Francisco Fernández (Centro Clínico Delfos), Alberto Pensado Castiñeiras, María Teresa Rey Rilo, Luis Alvarez

Rocha (Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña), Belén Jiménez Bartolomé (Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa Zaragoza), Juan Diego Jiménez Delgado (Hospital Comarcal Don Benito-Villanueva, Extremadura), Demetrio Carriedo Ule, Ana María Domínguez Berro, Francisco Javier Díaz Domínguez (Complejo Asistencial Universitario de León), Juan Machado Casas (Complejo Hospitalario de Jaén), Clara Laplaza Santos; Manuel García-Montesinos; Enrique Maraví Poma (Complejo Hospitalario de Navarra - Pamplona), Víctor López Ciudad; Pablo Vidal Cortés (Complejo Hospitalario de Ourense), Miguel Martínez Barrio, María Jesús López Pueyo (Hospital General Yagüe, Burgos), María Jesús López Cambra (Hospital general de Segovia), Pau Torradella, Álvaro Salcedo, Claudio Durán (Hospital Universitari Germans Trias i Pujol), Iratxe Seijas (Hospital de Cruces de Bilbao), Teresa Recio Gómez (Hospital San Pedro de Alcántara, Cáceres), Ángel Arenzana (Hospital Virgen de la Macarena, Sevilla), Izaskun Azkarate (Hospital de Donostia), Sandra Rodríguez Bolaño (Hospital de Baza, Granada), Eduardo Palencia Herrejón (Hospital Gregorio Marañón Madrid), Jordi Solé Violán (Hospital Universitario de Gran Canaria Dr Negrín), Gerardo Aguilar Aguilar (Hospital Clínico Universitario Valencia), Ángel Rodríguez Rencinas, Marta Paz Pérez, Elena Pérez Losada (Hospital de Salamanca), Fernando Martínez Sagasti (Hospital Clínico San Carlos, Madrid), José Luis García Allut (Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela), Fernando Díez Gutiérrez, Francisco Gandía, Amanda Francisco Amador (Hospital Clínico Universitario de Valladolid), Ramón Vegas Pinto (Hospital de Antequera, Málaga), Pilar Martínez Trivez (Hospital de Barbastro Huesca), Nieves García Vázquez (Hospital Universitario de La Princesa), Luis Zapata, Paula Vera (Hospital de la Santa Creu i Sant Pau), Eduardo Antón (Hospital de Manacor), Juan Carlos Yébenes (Hospital de Mataró), María de las Olas Cerezo Arias (Hospital de Mérida), Francisco García delgado (Hospital de Montilla), Javier Fierro Rosón, Josefa Peinado Rodríguez (Hospital de Poniente), María Álvarez (Hospital de Terrassa), Paco Álvarez Lerma (Hospital del Mar), Francisco Valenzuela (Hospital de Jerez), Patricia Albert de la Cruz (Hospital del Sureste), Rafael Blancas Gómez-Casero (Hospital del Tajo, Madrid), Montserrat Sisón Heredia (Hospital Dr. José Molina Orosa, Las Palmas), Perico Olaechea, Celia Sañudo (Hospital de Galdakao-Usansolo), José Manuel Gutiérrez Rubio (Complejo Hospitalario Universitario de Albacete), Roberto Reig Valero (Hospital General de Castellón), Hasania Abdel-Hadi Álvarez (Hospital General de Ciudad Real), Leandro Fajardo Feo (Hospital General de Fuerteventura), Pau Garro (Hospital General de Granollers), Francisco Navarro Pellejero (Hospital General de la Defensa en Zaragoza), Ana Esther Trujillo Alonso (Hospital general de La Palma), Rosa Catalán (Hospital General de Vic), Assumpta Rovira, Nicolás Rico (Hospital General Hospitalet de Llobregat), José Manuel Allegue Gallego (Hospital General Universitario Santa Lucía Cartagena), José Córdoba Alonso, Dolores Ocaña (Hospital La Inmaculada de Huerca-Overa, Almería), Juan Mora Ordóñez, Manuel Salido Mota (Hospital Regional Universitario Carlos Haya Málaga), María José Tolón Herrera, Paloma Dorado (Hospital Royo Villanova de Zaragoza), Arantxa Lander

Azcona (Hospital San Jorge Huesca), Diego Mendoza (Hospital Sant Joan Despí Moisès Broggi), Francisca Prieto (Hospital Sta. Bárbara Puertollano), María Carmen Ramagge Martín (Hospital de La Línea), José Ignacio Ayestarán Rota (Hospital Son Espases), Marcio Borges (Hospital de Son Llatzer), Enrique Piacentini, Ricard Ferrer (Hospital Mútua de Terrassa), Josep Maria Sirvent, Cristina Murcia, Gina Rognoni (Hospital Universitari Dr. Josep Trueta de Girona), José Antonio Gonzalo, Diego Parra Ruiz, Natalia Bretón Díez, José Ignacio Argüelles Antuña (Hospital Universitario Central de Asturias), Leonardo Lorente Ramos (Hospital Uni Canarias), Helena Yáñez (Hospital Universitario de Guadalajara), Ana Loza (Hospital Universitario de Valme), Borja Suberbiola (Hospital Universitario Marqués de Valdecilla), Domingo Ruiz de la Cuesta Martín (Hospital Universitario, Miguel Servet Zaragoza), María del Mar Martín Velasco (Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria), Antonio Pontes Moreno, Rafael León López, Juan Carlos Pozo (Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba), Luis Tamayo Lomas, Jesús Blanco, Arturo Muriel, José Ángel Berezo (Hospital Universitario Río Hortega), Paula Ramírez, Miguel Ángel Chiveli Monleón (Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia), Juan Carlos Ruiz Rodríguez, Jesús Caballero, Adolf Ruiz, Alejandra García, Jordi Riera, Javier Sarrapio, Francesc Sanpedro, José Carlos Martín, Tatiana Acero (Hospital Universitari Vall Hebrón), Ana Carolina Caballero, Silvia María Cortés Díaz (Hospital Virgen de la Concha, Zamora), María Victoria de la Torre, Begoña Mora Ordóñez (Hospital Virgen de la Victoria), José Garnacho Montero (Hospital Virgen del Rocío), Eduardo Palencia Herrejón (Hospital Infanta Leonor), Gumersindo González-Díaz; Andrés Carrillo (Hospital Morales Meseguer), Pedro Jesús Domínguez García (Hospital Juan Ramón Jiménez), Ruth Jorge García (Hospital Nuestra Señora de Gracia Zaragoza), Almudena Simón (Hospital Nuestra Señora del Prado), José Carlos Torralba Allué (Hospital General Obispo Polanco Teruel), Teresa Recio Gómez (Hospital San Pedro de Alcántara, Cáceres), Ricardo Díaz Abad (Hospital Severo Ochoa, Madrid), Mar Gobernado (Hospital Santa Bárbara, Soria), Francisco Guerrero Gómez (Hospital Torrecárdenas), José Castaño Pérez (Hospital Virgen de las Nieves), Fernando Bueno Andrés (Hospital Virgen del Puerto, Plasencia), Elena Bustamante Munguira, Gaspar Tuero (Hospital de Can Misses), José Francisco Olea Parejo (Hospital Lucus Augusti-Lugo), Miguel Soto, Susana Sanchó Chinesta, Rafa Zaragoza (Hospital Universitario Dr. Peset de Valencia), Carmen Fernández González (Complejo Hospitalario de Ferrol Arquitecto Marcide), Manuel Castellano (Hospital Alto Guadalquivir), José María Bonell (Hospital Clínica Palma Planas), María Jesús Broch Porcar (Hospital de Sagunto), Néstor Bacelar (Clínica Corachan), Isabel Cremades (Hospital Reina Sofía de Murcia), Miguel Valdivia, Pedro Galdós (Hospital Puerta del Hierro).

REFERENCES

1. Vincent JL, Opal SM, Marshall JC, et al: Sepsis definitions: Time for change. *Lancet* 2013; 381:774-775
2. Kumar A: An alternate pathophysiologic paradigm of sepsis and septic shock: Implications for optimizing antimicrobial therapy. *Virulence* 2014; 5:80-97

3. Marshall JC, al Naqbi A: Principles of source control in the management of sepsis. *Crit Care Clin* 2009; 25:753–68, viii
4. Marshall JC, Maier RV, Jimenez M, et al: Source control in the management of severe sepsis and septic shock: An evidence-based review. *Crit Care Med* 2004; 32:S513–S526
5. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al; Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including the Pediatric Subgroup: Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med* 2013; 41:580–637
6. Ferrer R, Artigas A, Levy MM, et al; Edusepsis Study Group: Improvement in process of care and outcome after a multicenter severe sepsis educational program in Spain. *JAMA* 2008; 299:2294–2303
7. Ferrer R, Martin-Loeches I, Phillips G, et al: Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour: Results from a guideline-based performance improvement program. *Crit Care Med* 2014; 42:1749–1755
8. Barochia AV, Cui X, Vitberg D, et al: Bundled care for septic shock: An analysis of clinical trials. *Crit Care Med* 2010; 38:668–678
9. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al: 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003; 31:1250–1256
10. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al; International Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee; American Association of Critical-Care Nurses; American College of Chest Physicians; American College of Emergency Physicians; Canadian Critical Care Society; European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; European Society of Intensive Care Medicine; European Respiratory Society; International Sepsis Forum; Japanese Association for Acute Medicine; Japanese Society of Intensive Care Medicine; Society of Critical Care Medicine; Society of Hospital Medicine; Surgical Infection Society; World Federation of Societies of Intensive and Critical Care Medicine: Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 2008; 36:296–327
11. Bloos F, Thomas-Rüddel D, Rüddel H, 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
12. Leligdowicz A, Dodek PM, Norena M, et al; Co-operative Antimicrobial Therapy of Septic Shock Database Research Group: Association between source of infection and hospital mortality in patients who have septic shock. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189:1204–1213
13. Garnacho-Montero J, Huici-Moreno MJ, Gutiérrez-Pizarra A, et al: Prognostic and diagnostic value of eosinopenia, C-reactive protein, procalcitonin, and circulating cell-free DNA in critically ill patients admitted with suspicion of sepsis. *Crit Care* 2014; 18:R116
14. Wacker C, Prkno A, Brunkhorst FM, et al: Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2013; 13:426–435
15. Clec'h C, Ferriere F, Karoubi P, et al: Diagnostic and prognostic value of procalcitonin in patients with septic shock. *Crit Care Med* 2004; 32:1166–1169
16. Arora S, Singh P, Singh PM, et al: Procalcitonin levels in survivors and nonsurvivors of sepsis: Systematic review and meta-analysis. *Shock* 2015; 43:212–221
17. Blanco J, Muriel-Bombin A, Sagredo V, et al; Grupo de Estudios y Análisis en Cuidados Intensivos: Incidence, organ dysfunction and mortality in severe sepsis: A Spanish multicentre study. *Crit Care* 2008; 12:R158
18. Koperna T, Schulz F: Relaparotomy in peritonitis: Prognosis and treatment of patients with persisting intraabdominal infection. *World J Surg* 2000; 24:32–37
19. Marshall JC: Intra-abdominal infections. *Microbes Infect* 2004; 6:1015–1025
20. Torgersen C, Moser P, Luckner G, et al: Macroscopic postmortem findings in 235 surgical intensive care patients with sepsis. *Anesth Analg* 2009; 108:1841–1847
21. Boyer A, Vargas F, Coste F, et al: Influence of surgical treatment timing on mortality from necrotizing soft tissue infections requiring intensive care management. *Intensive Care Med* 2009; 35:847–853
22. Kobayashi L, Konstantinidis A, Shackelford S, et al: Necrotizing soft tissue infections: Delayed surgical treatment is associated with increased number of surgical debridements and morbidity. *J Trauma* 2011; 71:1400–1405
23. Wong CH, Chang HC, Pasupathy S, et al: Necrotizing fasciitis: Clinical presentation, microbiology, and determinants of mortality. *J Bone Joint Surg Am* 2003; 85-A:1454–1460
24. Moss RL, Musemeche CA, Kosloske AM: Necrotizing fasciitis in children: Prompt recognition and aggressive therapy improve survival. *J Pediatr Surg* 1996; 31:1142–1146
25. Tridente A, Clarke GM, Walden A, et al; GenOSept Investigators: Patients with faecal peritonitis admitted to European intensive care units: An epidemiological survey of the GenOSept cohort. *Intensive Care Med* 2014; 40:202–210
26. Mier J, León EL, Castillo A, et al: Early versus late necrosectomy in severe necrotizing pancreatitis. *Am J Surg* 1997; 173:71–75
27. Hartwig W, Maksan SM, Foitzik T, et al: Reduction in mortality with delayed surgical therapy of severe pancreatitis. *J Gastrointest Surg* 2002; 6:481–487
28. Opal SM, Dellinger RP, Vincent JL, et al: The next generation of sepsis clinical trial designs: What is next after the demise of recombinant human activated protein C? *Crit Care Med* 2014; 42:1714–1721
29. Bosshardt TL, Henderson VJ, Organ CH Jr: Necrotizing soft-tissue infections. *Arch Surg* 1996; 131:846–852
30. Mulier S, Penninckx F, Verwaest C, et al: Factors affecting mortality in generalized postoperative peritonitis: Multivariate analysis in 96 patients. *World J Surg* 2003; 27:379–384

12.- ANEXO 2: MATERIAL SUPLEMENTARIO ELECTRÓNICO

Material Suplementario Electrónico en relación a la publicación #1 del trabajo de tesis doctoral

(Improved empirical antibiotic treatment of sepsis after an educational intervention: the ABISS-Edusepsis study. Ricard Ferrer, María Luisa Martínez, Gemma Gomà, David Suárez, Luis Álvarez-Rocha, María Victoria de la Torre, Gumersindo González, Rafael Zaragoza⁹, Marcio Borges, Jesús Blanco, Eduardo Palencia Herrejón, Antonio Artigas and for the ABISS-Edusepsis Study group. *Crit Care* 2018 Jun 22;22(1):167).

Additional file 1: Appendix describing in detail the study design, the approach to data collection, and the quality-control measures to ensure data reliability.

Study Sites

The steering committee of the ABISS-Edusepsis study defined the project's purpose, timeline, interventions, and design. Through the Spanish Society of Intensive Care, all Spanish ICUs for adults (115 units) were invited to participate. No fees were provided for participation. ICUs were not asked to provide reasons for not participating. Seventy-two medical-surgical Spanish ICUs homogeneously distributed around the country were included in the study. All ICUs were closed units with a critical care specialist on hand 24 hours per day, 365 days per year. The general coordinating center was located at the Critical Care Center of the Hospital Universitario Mútua de Terrassa, Barcelona. Each ICU belonged to a geographical area coordinated by an area coordinator and at least 1 physician was designated principal investigator in each center.

Patients

All ICU admissions from the emergency department or medical or surgical wards and all ICU patients were actively screened daily for severe sepsis or septic shock. Patients who received initial infection control measures for sepsis in another hospital were excluded.

Severe sepsis was defined as sepsis associated with at least one acute organ dysfunction: (1) respiratory dysfunction (bilateral pulmonary infiltrates with PaO₂/FIO₂ ratio < 300 mmHg); (2) renal dysfunction (urine output < 0.5 mL/kg per hour for ≥2 hours or creatinine increase > 0.5 mg/dL or creatinine level > 2.0 mg/dL); (3) coagulation abnormalities (international normalized ratio >1.5 or partial thromboplastin time > 60 seconds); (4) thrombocytopenia (platelets <100 x 10³/μL); (5) hyperbilirubinemia (total plasma bilirubin >2.0 mg/dL); (6) hypoperfusion (lactate >3 mmol/l); or (7) hypotension (systolic blood pressure < 90 mmHg, mean arterial pressure < 65 mm Hg, or a reduction in systolic blood pressure > 40 mm Hg from baseline measurements). Septic shock was defined as sustained acute circulatory failure (systolic blood pressure < 90 mm Hg, mean arterial pressure < 65 mm Hg, or a reduction in systolic blood pressure < 40 mm Hg from baseline) despite adequate volume resuscitation (19).

The onset of sepsis (T₀) was determined according to the patient's location within the hospital when sepsis was diagnosed. In patients diagnosed with sepsis in the emergency department, T₀ was defined as the time of triage. For patients admitted to the ICU from the medical or surgical wards or other non-emergency department units, T₀ was determined by searching the clinical documentation for the time of diagnosis of severe sepsis. This might include, for example, a physician's note or timed and dated orders, a timed and dated note of a nurse's discussion of severe sepsis with a physician, or timed records initiating referral

to the ICU for severe sepsis. If no time and date could be found by searching the chart, the default time of presentation was the time of admission to the ICU. Lastly, for patients who developed sepsis after admission to the ICU, the time of presentation was again determined on the basis of the clinical documentation.

Data Collection and Quality Control

Data were collected prospectively daily using an electronic database (EDICS, www.edics.org). Before data collection started, all investigators received detailed information explaining the aim of the study, instructions for data collection, and definitions for various items. The database included automated filters to check for incorrect entries and alert researchers to possible errors. For quality assurance purposes, two research nurses and a physician with experience in sepsis trials checked data for completeness, accuracy, and uniformity. Errors or blank fields generated queries that were returned to each center for correction.

Additional file 2: Appendix describing in detail the educational intervention.

To standardize the educational program, the general coordinating center organized meetings with the area coordinators and the principal investigator of the participating centers before and after each study period. Before the implementation of the educational program, the importance of the study was explained to the hospital manager at each participating center to ensure full institutional support. The general coordinating center provided specific material for this meeting with information regarding the epidemiology, morbidity, mortality, and costs of sepsis.

The principal investigator acted as local champion, charged with creation of a local multidisciplinary team with representatives of all pertinent stakeholders, including physicians and nurses from the ICU and infectious diseases, emergency, and internal medicine departments.

Between January and March 2012, the local multidisciplinary team at each hospital implemented a homogeneous predefined multifaceted educational program based on the SSC guidelines with special emphasis on antimicrobial management. The educational program was implemented in the emergency department, medical and surgical wards, and the ICU. The intervention consisted of educational outreach, periodic reminders, auditing and feedback, and a videogame. The educational outreach included interactive educational sessions in which the local leader gave a 30-minute slide presentation based on the SSC guidelines recommendations focused on the importance of infection control in sepsis. Each center was provided with pocket guides and posters with recommendations from the Spanish Society of Critical Care Medicine and Coronary Units. Posters were displayed in prominent places in the emergency departments, medical and surgical wards, and ICUs. Pocket versions were distributed to all participants in the educational program sessions. To

facilitate antibiotic prescription, researchers used preferentially their local guideline or an electronic clinical decision support system (www.es.dgai-abx.de). Attendees received weekly email and cellphone text reminders reiterating the most important points from the educational outreach program. Additionally, a videogame was developed to provide staff attending septic patients with an opportunity to practice applying the guidelines in a simulated environment and to receive feedback about their performance (<http://www.edusepsis.org/en/training.html>).

Each center's performance was audited and compared with the performance of the overall group, and local leaders received weekly feedback about their center's performance and distributed these results to all staff. The general coordinating center maintained continuous contact with the principal investigator at each center through a mailing list. Moreover, after the educational program, a survey was distributed to all principal investigators to check that all participating centers had completed the educational program, to know the number and duration of lectures, and to know the principal investigator's subjective evaluation of the main endpoints of the educational program, which were institutional support, creation of a multidisciplinary team, improvement in knowledge, and improvement in hospital processes.

Additional file 3: Table 1. Multivariate linear regression for time to antibiotic

Factors	Coefficient	95% CI	p
Post-intervention cohort^a	-0.45	-0.75 to -1.56	0.003
Age^b	0.01	-0.006 to 0.02	0.380
Sex^c	-0.06	-0.38 to -0.25	0.694
SOFA^b	0.02	-0.04 to 0.08	0.427
APACHE II^b	-0.01	0.03 to 0.22	0.739
CHARLSON^b	-0.23	-0.09 to 0.04	0.466
Type of infection^d			
Nosocomial	0.92	0.47 to 1.37	<0.001
ICU	3.40	2.57 to 4.23	<0.001
Healthcare related	-0.19	-0.27 to 0.66	0.415
Source of sepsis^e			
Acute abdominal infection	0.31	-0.07 to 0.69	0.11
Urinary tract infection	-0.23	-0.68 to 0.21	0.303
Meningitis	0.09	-0.80 to 0.98	0.841
Soft-tissue infection	0.03	-0.59 to 0.65	0.926
Catheter-related bacteremia	-0.81	-2.01 to 0.39	0.185
Other infections	-0.02	-0.75 to 0.71	0.954

Excluding patients with previous antibiotics (n = 858).

Abbreviations: SOFA, Sequential Organ Failure Assessment; APACHE II, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II; ICU, Intensive Care Unit.

^aCompared with pre-intervention cohort. ^bPer each point of increase ^cCompared with female sex. ^dCompared to community-acquired infection. ^eCompared to pneumonia

Additional file 4: Table 2. Segmented regression model for time to first antibiotic in hours^a

	Coefficient	95% CI	p
Intercept	2.25	1.87-2.63	< 0.001
Change in level (Post vs. pre- intervention)	-0.92	-1.51 - -0.33	0.010
Trend	0.11	-0.03-0.23	0.092

^aExcluding patients with previous antibiotics (n = 858).

Interaction between trend and intervention was not significant (p=0.288) and therefore was not included in the final model.

Additional file 5: Table 3. Demographic and clinical characteristics of patients in the long-term cohort

Patient Characteristic	Preintervention Cohort (n= 1352)	Postintervention Cohort (n= 1276)	Long-term Cohort (n= 830)	p
General data				
Age (years), mean (SD)	64.3 (15.3)	63.8 (15.1)	63.5 (15.1)	0.689
Sex (male), n (%)	858 (63.5)	824 (64.6)	513 (61.8)	0.197
APACHE-II, mean (SD)	22.5 (8.1)	21.4 (8.0)	21.3 (7.8)	0.591
SOFA, mean (SD)	8.7 (3.5)	8.5 (3.5)	8.7 (3.3)	0.180
Charlson, mean (SD)	2.7 (2.3)	2.7 (2.3)	2.4 (2.2)	0.007
Source of sepsis, n (%)				0.004
Pneumonia	454 (33.6)	403 (31.6)	320 (38.6)	
Acute abdominal infection	452 (33.4)	431 (33.8)	270 (32.5)	
Urinary tract infection	229 (16.9)	209 (16.4)	131 (15.8)	
Soft-tissue infection	82 (6.1)	98 (7.7)	18 (2.2)	
Meningitis	26 (1.9)	43 (3.4)	51 (6.1)	
Catheter-related bacteremia	30 (2.2)	19 (1.5)	14 (1.7)	
Other infections	79 (5.8)	73 (5.7)	26 (3.1)	
Type of infection, n (%)				0.317
Community	802 (59.3)	835 (65.4)	521 (62.8)	
Nosocomial	302 (22.3)	249 (19.5)	190 (22.9)	
ICU	65 (4.8)	51 (4)	33 (4)	
Health care related	183 (13.5)	141 (11.1)	86 (10.4)	
Diagnosis on admission, n (%)				0.061
Medical	950 (70.3)	891 (69.8)	604 (72.8)	
Urgent surgical	318 (23.5)	311 (24.4)	196 (23.6)	
Non-urgent surgical	84 (6.2)	74 (5.8)	30 (3.6)	

Abbreviations: APACHE II, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II; SOFA, Sequential Organ Failure Assessment; ICU, intensive care unit.

Additional file 6: Table 4. Compliance with process-of-care measurements in the long-term cohort

Process-of-care	Preintervention Cohort (n= 1352)	Postintervention Cohort (n= 1276)	Long-term cohort (n= 830)	p
Sepsis Resuscitation Bundle 6 hours, n (%)				
Lactate measured	964 (71.3)	986 (77.3)	635 (76.5)	0.683
Blood cultures before antibiotics	656 (48.5)	687 (53.8)	492 (59.3)	0.014
Broad spectrum antibiotics	903 (66.8)	915 (71.7)	587 (70.7)	0.625
Fluids and vasopressors	815 (60.3)	744 (58.3)	476 (57.3)	0.663
Time to antibiotics, mean (SD) hours^a	2.5 (3.6)	2.0 (2.7)	2.2 (3.7)	0.306
Evaluation of treatment at 72 hours, n (%)				0.002
Inappropriate treatment	120 (8.9)	83 (6.5)	72 (8.7)	
Appropriate treatment	678 (50.1)	654 (51.3)	467 (56.3)	
Negative cultures	438 (32.4)	417 (32.7)	244 (29.4)	
Cultures not done	71 (5.3)	56 (4.4)	23 (2.8)	
Patient died in less than 72 hours	45 (3.3)	66 (5.2)	24 (2.9)	
Change of antibiotic at 72 hours, n (%)				0.232
Reduction of the spectrum	220 (16.3)	257 (20.1)	181 (21.8)	
No change of antibiotic	762 (56.4)	695 (54.5)	437 (52.7)	
Change due to poor clinical evolution	143 (10.6)	97 (7.6)	76 (9.2)	
Change due to uncovered microorganism	82 (6.1)	65 (5.1)	50 (6)	
Other	145 (10.7)	162 (12.7)	86 (10.4)	

^aExcluding patients with previous antibiotics (n = 761)

Additional file 7: Table 5. Outcome measurements in the long-term cohort

Outcome measurements	Preintervention cohort (n=1352)	Postintervention cohort (n= 1276)	Long-term cohort (n= 830)	p
Duration of MV, days mean (SD)	6.9 (14.4)	6.6 (12.4)	6.9 (11.3)	0.623
Duration of vasopressors, days mean (SD)	4.0 (8.0)	4.3 (7.0)	4.6 (6.3)	0.289
ICU stay, days mean (SD)	12.0 (17.0)	11.5 (14.9)	11.5 (12.3)	0.986
Hospital stay, days mean (SD)	30.0 (29.7)	28.4 (28.9)	27.2 (23.6)	0.319
Mortality, n (%)				
ICU	332 (24.6)	301 (23.6)	174 (21.0)	0.159
Hospital	412 (30.5)	375 (29.4)	219 (26.4)	0.134

Abbreviations: ICU, intensive care unit; MV, mechanical ventilation; SD, standard deviation.

Additional file 8: Table 6. Multivariate analysis of factors associated with mortality in the long-term cohort

Factors	OR	95% CI	P
Interventional cohort	0.83	0.67-1.03	0.091
Age^a	1.02	0.64-1.01	<0.001
Sex^b	0.81	0.75-1.17	0.063
SOFA^a	1.12	1.06-1.16	<0.001
APACHE II^a	1.07	1.05-1.09	<0.001
CHARLSON^a	1.09	1.04-1.14	<0.001
Type of infection^c			
Nosocomial	2.41	1.86-3.13	<0.001
ICU	2.81	1.72-4.61	<0.001
Healthcare related	1.12	0.83-1.69	0.351
Source of sepsis^d			
Acute abdominal infection	0.74	0.57-0.96	0.023
Urinary tract infection	0.32	0.22-0.47	<0.001
Meningitis	0.86	0.44-1.70	0.670
Soft-tissue infection	1.09	0.72-1.65	0.697
Catheter-related bacteremia	0.69	0.31-1.55	0.365
Other infections	0.91	0.56-1.50	0.716

Abbreviations: SOFA, Sequential Organ Failure Assessment; APACHE II, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II; ICU, Intensive Care Unit.

^aPer each point of increase. ^bCompared with male sex. ^cCompared to community-acquired infection. ^dCompared to pneumonia.

Material Suplementario Electrónico en relación a la publicación #2 del trabajo de tesis doctoral

(Impact of Source Control in Patients With Severe Sepsis and Septic Shock. María Luisa Martínez; Ricard Ferrer; Eva Torrents; Raquel Guillamat-Prats; Gemma Gomà; David Suárez; Luis Álvarez-Rocha; Juan Carlos Pozo Laderas; Ignacio Martín-Loeches; Mitchell M. Levy; Antonio Artigas; for the Edusepsis Study Group. Critical Care Medicine 2017 Jan;45(1):11-19).

Appendix S1. Appendix describing in detail the study design, the approach to data collection and the quality-control measures to ensure data reliability.

Patients

All ICU admissions from the emergency department or medical or surgical wards and all ICU patients were actively screened daily for the presence of severe sepsis or septic shock. When the onset of severe sepsis could not be determined, patients were not included in the study.

Severe sepsis was defined as sepsis associated with at least one acute organ dysfunction: (1) respiratory dysfunction, bilateral pulmonary infiltrates with a ratio of PaO₂/FIO₂ of less than 300 mm Hg; (2) renal dysfunction, urine output of less than 0.5 mL/kg per hour for at least 2 hours or creatinine increase > 0.5 mg/dL or creatinine level of greater than 2.0 mg/dL; (3) coagulation abnormalities, international normalized ratio (INR) greater than 1.5 or a partial thromboplastin time greater than 60 seconds; (4) thrombocytopenia, platelet count of less than 100 x 10³/μL; (5) hyperbilirubinemia, total plasma bilirubin level of greater than 2.0 mg/dL; (6) hypoperfusion, lactate level greater than 3 mmol/l or (7) arterial hypotension, systolic blood pressure of less than 90 mm Hg, mean arterial pressure of less than 65 mm Hg, or a reduction in systolic blood pressure of greater than 40 mm Hg from baseline measurements. Septic shock was defined as

sustained acute circulatory failure (systolic blood pressure < 90 mm Hg, mean arterial pressure < 65 mm Hg, or a reduction in systolic blood pressure < 40 mm Hg from baseline) despite adequate volume resuscitation [9].

The onset of sepsis (time zero) was determined according to the patient's location within the hospital when sepsis was diagnosed. In patients diagnosed with sepsis in the emergency department, time zero was defined as the time of triage. For patients admitted to the ICU from the medical or surgical wards or other non-emergency department units, time zero was determined by searching the clinical documentation for the time of diagnosis of severe sepsis. This might include, for example, a physician's note or timed and dated orders, a timed and dated note of a nurse's discussion of severe sepsis with a physician, or timed records initiating referral to the ICU for severe sepsis. If no time and date could be found by searching the chart, the default time of presentation was the time of admission to the ICU. Lastly, for patients who developed severe sepsis after admission to the ICU, the time of presentation was again determined on the basis of the clinical documentation.

Data Collection and Quality Control

Data were collected prospectively daily using an electronic database EDICS, www.edics.org. Detailed instructions explaining the aim of the study, instructions for the data collection, and definitions for various items were made available to all investigators before data collection started. The database included alarms that checked for errors: automated filters which check for incorrect entries. For quality assurance purposes, two research nurses and a physician with experience in sepsis trials checked data for completeness, accuracy, and uniformity. Errors or blank fields generated queries that were returned to each center for correction.

Appendix S2. Appendix describing the specific source control techniques separated in percutaneous versus surgical source control.

Surgical source control: Appendectomy, Gastric surgery, Gastrectomy, Esophagectomy, Gastric ulcer suture, Duodenal ulcer suture, Liver surgery, Small intestinal resection, Ileostomy, Partial colectomy, Total colectomy, Colostomy, Right hemicolectomy, Left hemicolectomy, Sigmoidectomy, Partial pancreatectomy, Total pancreatectomy, Cholecystectomy, Nephrectomy, Bronchus and lung surgery, Intervention on mediastinum, Abscess debridement, Debridement of neck and mediastinum, Fasciotomy, Skin-soft tissue intervention, Hysterectomy, Other obstetric surgery, Valvular heart surgery, Cranial surgery, Others.

Percutaneous source control: Abdominal percutaneous drainage, Biliary drainage, Nephrostomy, Ureteral catheterization, Venous catheter removal, Chest drain tube.

Table S1. Multivariate analysis of risk factors for ICU mortality in all patients (n = 3,663)

Factors	OR	95% CI	P
Source control ^a	0.779	0.625-0.972	0.027
Age ^b	1.009	1.002-1.015	0.008
Sex, woman ^c	1.253	1.048-1.499	0.013
APACHE II ^b	1.103	1.090-1.116	< 0.001
Septic shock ^d	1.475	1.201-1.810	< 0.001
CHARLSON ^b	1.065	1.026-1.106	0.001
Early broad-spectrum antibiotics	0.839	0.694-1.014	0.070
Fluids and vasopressors	0.799	0.674-0.949	0.010
Appropriate antibiotic therapy ^e	0.639	0.480-0.850	0.002
Nosocomial acquired infection ^f	1.698	1.373-2.100	< 0.001
Site of infection^g			
Abdominal	0.852	0.670-1.083	0.190
Urologic	0.257	0.185-0.357	< 0.001
Central nervous system	1.135	0.647-1.992	0.659
Skin and soft-tissue	0.897	0.629-1.279	0.549
Others	0.932	0.669-1.300	0.680

Abbreviations: APACHE II. Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II.

^a Compared with patients not requiring control. ^b Per each point increase. ^c Compared with male sex. ^d Compared with severe sepsis. ^e Compared with inappropriate antibiotic therapy. ^f Compared with the emergency department. ^g Compared with respiratory infection.

Table S2. Demographic and clinical characteristics in early and late source control patients

	Global n= 1,090	Source Control < 12h n= 825	Source Control ≥ 12h n= 265	p
General data				
Age (years), mean (SD)	67.0 (14.3)	67.1 (14.3)	67.0 (14.2)	0.937
Sex (male), n (%)	651 (59.7)	498 (60.4)	153 (57.7)	0.448
APACHE-II, mean (SD)	21.3 (7.6)	21.4 (7.8)	21.0 (6.7)	0.538
Shock, n (%)	808 (74.1)	619 (75)	189 (71.3)	0.230
Charlson, n (SD)	2.6 (2.3)	2.6 (2.3)	2.6 (2.1)	0.827
CRP (mg/dl), mean (SD) ^a	26.0 (12.9)	25.6 (12.5)	27.4 (13.9)	0.082
PCT (ng/ml), mean (SD) ^b	30.8 (43.5)	31.1 (44.8)	30.0 (39.9)	0.796
Bacteremia, n (%)	350 (44.1)	246 (41.3)	104 (52.3)	0.007
Appropriate antibiotic therapy, n (%)	613 (56.2)	470 (57.0)	143 (54.0)	0.145
Organ failure at sepsis presentation, n (%)				
Number of organ failures (SD)	3.01 (1.4)	3.01 (1.4)	3.0 (1.3)	0.942
Cardiovascular	956 (87.7)	731 (88.6)	225 (84.9)	0.110
Respiratory	300 (27.5)	230 (27.9)	70 (26.4)	0.643
Renal	669 (61.4)	505 (61.2)	164 (61.9)	0.844
Hyperbilirubinemia	214 (19.6)	159 (19.3)	55 (20.8)	0.597
Thrombocytopenia	219 (20.1)	152 (18.4)	67 (25.3)	0.015
Coagulation	376 (34.5)	284 (34.4)	92 (34.7)	0.930
Hyperlactatemia	546 (50.1)	423 (51.3)	123 (46.4)	0.169
Site of infection, n (%)				0.023
Abdominal	753 (69.1)	592 (71.8)	161 (60.8)	

Respiratory	43 (3.9)	28 (3.4)	15 (5.7)	
Urologic	147 (13.5)	102 (12.4)	45 (17.0)	
Skin and/or soft-tissue	113 (10.4)	81 (9.8)	32 (12.1)	
Central nervous system	4 (0.4)	2 (0.2)	2 (0.8)	
Other	30 (2.8)	20 (2.4)	10 (3.8)	
Infection acquisition site, n (%)				0.357
Community	656 (60.2)	487 (59.0)	169 (63.8)	
Healthcare-related	110 (10.1)	83 (10.1)	27 (10.2)	
Nosocomial	296 (27.2)	235 (28.5)	61 (23.0)	
ICU	28 (2.6)	20 (2.4)	8 (3.0)	
Diagnosis on admission, n (%)				< 0.001
Medical	275 (25.2)	158 (19.2)	117 (44.2)	
Surgical	83 (7.6)	62 (7.5)	21 (7.9)	
Urgent Surgical	732 (67.2)	605 (73.3)	127 (47.9)	

Abbreviations: APACHE II, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II; CRP, C-reactive protein; ICU, intensive care unit; PCT, Procalcitonin; SD, standard deviations.

^a n = 857 patients. ^b n = 581 patients

Table S3. Compliance with sepsis resuscitation bundle in the early versus late source control group

Sepsis resuscitation bundle 6h, n (%)				
	Global n = 1,090	Source Control < 12h n = 825	Source Control ≥ 12h n = 265	p
All resuscitation measures	91 (8.3)	68 (8.2)	23 (8.7)	0.823
Measure lactate	769 (70.6)	616 (74.7)	153 (57.7)	< 0.001
Blood cultures before antibiotics	486 (44.6)	356 (43.2)	130 (49.1)	0.092
Early broad-spectrum antibiotics	739 (67.8)	569 (69.0)	170 (64.2)	0.144
Fluids and vasopressors	650 (59.6)	528 (64.0)	122 (46.0)	< 0.001
Central venous pressure ≥ 8 mm Hg	461 (42.3)	370 (44.8)	91 (34.3)	0.003
Central venous oxygen saturation ≥ 70%	352 (32.3)	283 (34.3)	69 (26.0)	0.012

Table S4. Outcome measurements according to time to source control in abdominal foci (n = 753)

	Source Control < 12h 592 (78.6%)	Source Control ≥ 12h 161 (21.4%)	P
Duration of MV, days mean (SD)	7.4 (13.0)	7.3 (13.8)	0.936
Duration of vasopressors, days mean (SD)	4.9 (8.2)	5.03 (6.3)	0.817
ICU stay, days mean (SD)	12.2 (15.4)	13.4 (15.6)	0.404
Hospital stay, days mean (SD)	32.4 (27.6)	32.8 (30.4)	0.829
Mortality, n (%)			
ICU	141 (23.8)	37 (23)	0.825
Hospital	186 (31.4)	50 (31.1)	0.930

Abbreviations: ICU, intensive care unit; MV, mechanical ventilation; SD, standard deviations.

Table S5. Outcome measurements according to time to source control in urinary focus (n = 147)

	Source Control < 12h 102 (69.4%)	Source Control ≥ 12h 45 (30.6%)	P
Duration of MM, days mean (SD)	2.8 (8.6)	4.3 (17.7)	0.489
Duration of vasopressors, days mean (SD)	2.5 (3.2)	5.5 (18.9)	0.130
ICU stay, days Mean (SD)	6.3 (9.1)	8.7 (18.8)	0.302
Hospital stay, days Mean (SD)	17.7 (14.7)	21.3 (21.0)	0.232
Mortality, n (%)			
ICU	6 (5.9)	4 (8.9)	0.505
Hospital	8 (7.8)	5 (11.1)	0.520

Abbreviations: ICU, intensive care unit; MV, mechanical ventilation; SD, standard deviations.

Table S6. Outcome measurements according to time to source control in skin and soft-tissue foci (n = 113)

	Source Control < 12h 80 (70.8%)	Source Control ≥ 12h 33 (29.2%)	P
Duration of MV, days mean (SD)	8.1 (11.2)	10.6 (11.9)	0.296
Duration of vasopressors, days mean (SD)	4.5 (5.0)	7.6 (7.1)	0.010
ICU stay, days Mean (SD)	13.9 (14.3)	16.1 (13.1)	0.440
Hospital stay, days mean (SD)	40.3 (41.3)	42.3 (31.5)	0.801
Mortality, n (%)			
ICU	12 (15.0)	8 (24.2)	0.242
Hospital	15 (18.8)	9 (27.3)	0.314

Abbreviations: ICU, intensive care unit; MV, mechanical ventilation; SD, standard deviations.

Table S7. Univariate analysis of factors associated with in-hospital mortality

	Global n = 3,663	Survivors n = 2,575 (70.3%)	Non survivors n = 1,088 (29.7%)	p
General data				
Age (years), mean (SD)	64 (15.1)	62.4 (15.6)	67.8 (13.3)	< 0.001
Sex (male), n (%)	2,319 (63.3)	1,621 (63)	698 (64.2)	0.490
APACHE-II, mean (SD)	21.8 (8.01)	19.9 (7.2)	26.3 (8.1)	< 0.001
SOFA, mean (SD)	8.6 (3.4)	7.9 (3.2)	10.3 (3.4)	< 0.001
Shock, n (%)	2,497 (68.2)	1,643 (63.8)	854 (78.5)	< 0.001
Charlson, mean (SD)	2.6 (2.3)	2.4 (2.2)	3.2 (2.4)	< 0.001
Infection acquisition site, n (%)				
Nosocomial	780 (21.3)	442 (17.2)	338 (31.1)	< 0.001
Site of infection, n (%)				< 0.001
Abdominal	1,234 (33.7)	827 (32.1)	407 (37.4)	
Respiratory	1,232 (33.6)	828 (32.2)	404 (37.1)	
Urinary	606 (16.5)	529 (29.5)	77 (7.1)	
Skin and soft-tissue	258 (7.0)	182 (7.1)	76 (7.0)	
Central nervous system	87 (2.4)	61 (2.4)	26 (2.4)	
Other	246 (6.7)	148 (5.7)	98 (9.0)	
Organ dysfunction criteria at sepsis presentation, n (%)				
Number of organ failures (SD)	2.98 (1.39)	2.8 (1.3)	3.5 (1.5)	< 0.001
Hemodynamic	3,019 (82.4)	2,073 (80.5)	946 (86.9)	< 0.001
Respiratory	1,602 (43.7)	1,016 (39.5)	586 (53.9)	< 0.001
Renal	2,068 (56.5)	1,386 (53.8)	682 (62.7)	< 0.001

Hyperbilirubinemia	606 (16.5)	371 (14.4)	235 (21.6)	< 0.001
Thrombocytopenia	856 (23.4)	540 (21)	316 (29)	< 0.001
Coagulation	1,143 (31.2)	730 (28.3)	413 (38)	< 0.001
Hyperlactatemia	1630 (44.5)	1,043 (40.5)	587 (54)	< 0.001
Sepsis resuscitation bundle 6h, n (%)				
All resuscitation measures	379 (10.3)	324 (12.6)	55 (5.1)	< 0.001
Measure lactate	2,709 (74)	1,920 (74.6)	789 (72.5)	0.198
Blood cultures before antibiotics	1,906 (52.0)	1,396 (54.2)	510 (46.9)	< 0.001
Early broad-spectrum antibiotics	2,550 (69.6)	1,882 (73.1)	668 (61.4)	< 0.001
Fluids and vasopressors	2,152 (58.7)	1,551 (60.2)	601 (55.2)	0.005
Central venous pressure \geq 8 mm Hg	1,609 (43.9)	1,197 (46.5)	412 (37.9)	< 0.001
Central venous oxygen saturation \geq 70%	1,236 (33.7)	961 (37.3)	275 (25.3)	< 0.001
Outcome measurements				
Duration of MV, days mean (SD)	6.88 (13.2)	5.4 (11.2)	13.5 (17.9)	< 0.001
Duration of vasopressors, days mean (SD)	4.26 (7.2)	3.2 (5.3)	6.8 (9.9)	< 0.001
ICU stay, days mean (SD)	12.2 (15.3)	11.1 (14.1)	13.5 (17.9)	< 0.001
Hospital stay, days mean (SD)	32.3 (31.3)	31.2 (29.2)	23.8 (26.5)	< 0.001
Time to source control, h median (IQR)	4.6 (10.5)	4.5 (10.5)	4.9 (10.5)	0.465

Abbreviations: APACHE II. Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II; ICU. intensive care unit; IQR. interquartile range; SD. standard deviations; MV. mechanical ventilation.

Table S8. Multivariate analysis of risk factors for hospital mortality in source control group (n=1,090)

Factors	OR	95% CI	P
Time to source control $\geq 12h^a$	1.082	0.756-1.548	0.668
Age ^b	1.027	1.014-1.040	< 0.001
Sex, woman ^c	1.272	0.928-1.743	0.134
APACHE II ^b	1.102	1.078-1.127	< 0.001
Septic shock ^d	1.577	1.072-2.320	0.021
CHARLSON ^b	1.108	1.037-1.184	0.002
Early broad-spectrum antibiotics	0.744	0.534-1.036	0.080
Fluids and vasopressors	1.035	0.756-1.417	0.831
Appropriate antibiotic therapy ^e	0.803	0.484-1.333	0.396
Nosocomial acquired infection ^f	1.772	1.242-2.528	0.002
Site of infection ^g			
Abdominal	0.682	0.325-1.428	0.310
Urologic	0.156	0.061-0.401	< 0.001
Central nervous system	5.445	0.393-75.471	0.206
Skin and soft-tissue	0.609	0.256-1.453	0.264
Others	0.805	0.256-2.536	0.711

Abbreviations: APACHE II. Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II.

^aCompared with time to source control < 12h. ^bPer each point increase. ^c Compared with male sex. ^dCompared with severe sepsis. ^eCompared with inappropriate antibiotic therapy. ^fCompared with the emergency department. ^gCompared with respiratory infection.

Table S9. Multivariate analysis of risk factors for hospital mortality in abdominal foci (n=753)

Factors	OR	95% CI	P
Time to source control $\geq 12h^a$	0.997	0.664-1.499	0.990
APACHE II ^b	1.109	1.082-1.136	<0.001
CHARLSON ^b	1.123	1.044-1.207	0.002
Early broad-spectrum antibiotics	0.604	0.430-0.850	0.004
Fluids and vasopressors	1.093	0.773-1.546	0.616

Abbreviations: APACHE II. Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II.

^aCompared with time to source control < 12h.

^bPer each point increase.

Table S10. Multivariate analysis of risk factors for hospital mortality in urinary foci (n=147)

Factors	OR	95% CI	P
Time to source control $\geq 12h^a$	2.432	0.614-9.627	0.205
APACHE II ^b	1.130	1.028-1.242	0.011
CHARLSON ^b	1.411	1.081-1.841	0.011
Early broad-spectrum antibiotics	3.618	0.379-34.549	0.264
Fluids and vasopressors	0.572	0.154-2.115	0.402

Abbreviations: APACHE II. Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II.

^aCompared with time to source control < 12h.

^bPer each point increase.

Table S11. Multivariate analysis of risk factors for hospital mortality in skin and soft-tissue foci (n=113)

Factors	OR	95% CI	P
Time to source control \geq 12h ^a	2.226	0.553-8.954	0.260
APACHE II ^b	1.130	1.035-1.234	0.006
CHARLSON ^b	1.061	0.782-1.438	0.704
Early broad-spectrum antibiotics	2.344	0.202-27.269	0.496
Fluids and vasopressors	0.355	0.080-1.578	0.174

Abbreviations: APACHE II. Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II.

^aCompared with time to source control < 12h.

^bPer each point increase.

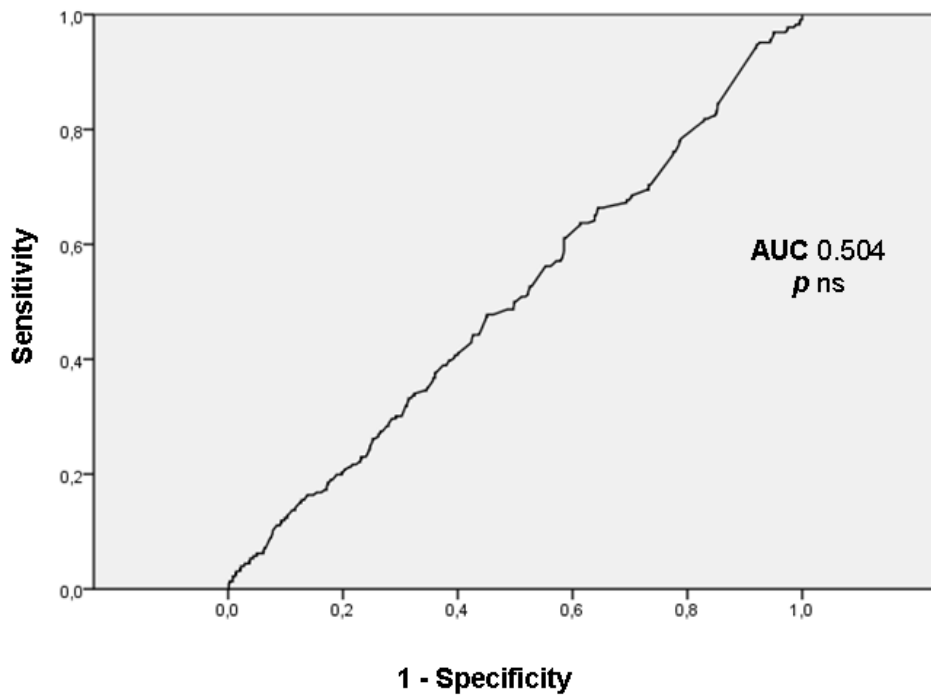


Figure 1. ROC - Mortality by time to source control. We analyzed time of source control as a continuous variable, and no relationship was observed between time to source control and hospital mortality. The ROC curve did not identify a point of maximum sensitivity and specificity to predict the optimal time for source control intervention (AUC 0.504, ns)

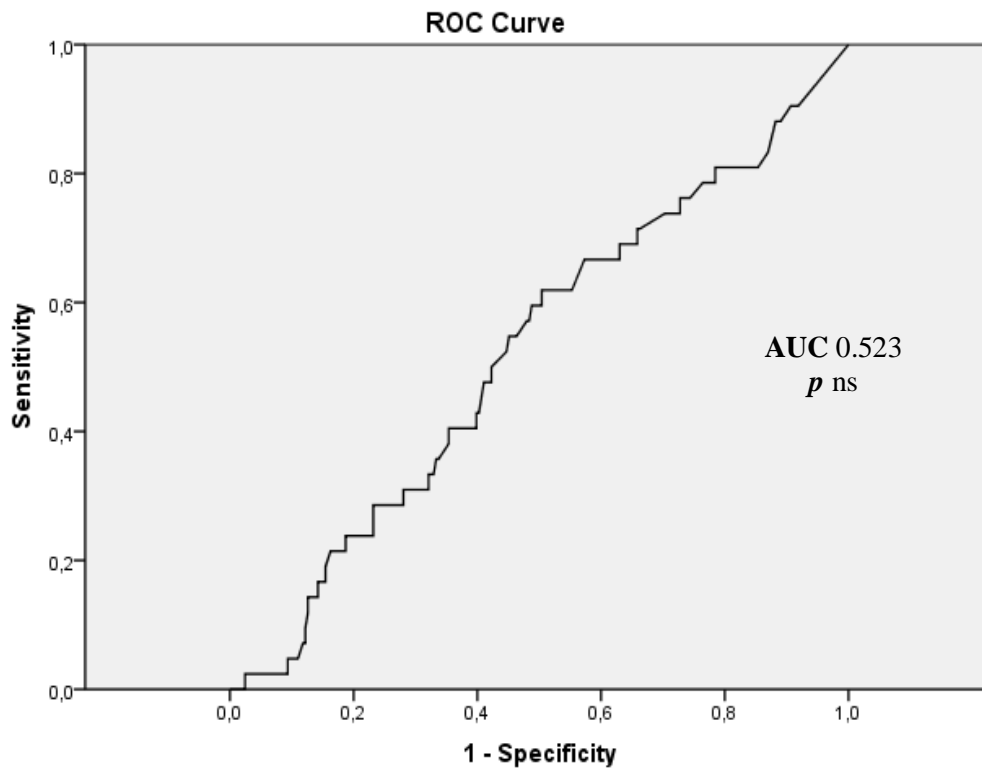


Figure 2. ROC - Mortality by time to source control in percutaneous group. The ROC curve did not identify a point of maximum sensitivity and specificity to predict the optimal time for source control intervention (AUC 0.523, ns).

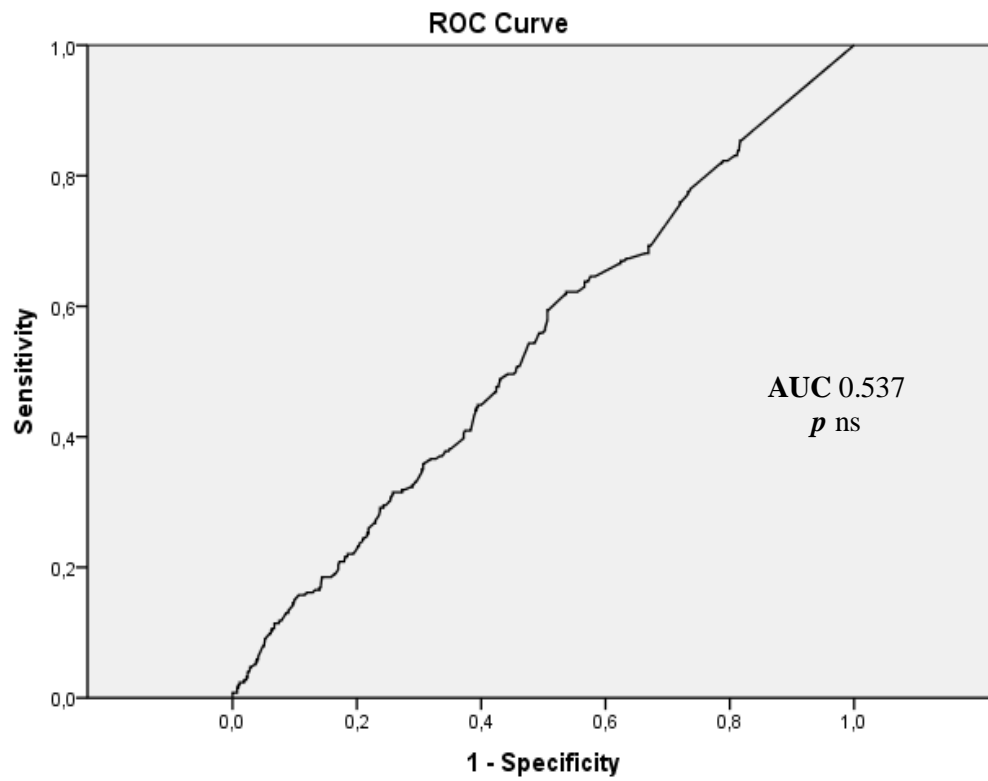


Figure 3. ROC - Mortality by time to source control in surgical group. The ROC curve did not identify a point of maximum sensitivity and specificity to predict the optimal time for source control intervention (AUC 0.537, ns).

13.- ANEXO 3: DATOS NO PUBLICADOS

Datos no publicados en relación a la publicación #2 del trabajo de tesis doctoral

(Impact of Source Control in Patients With Severe Sepsis and Septic Shock. María Luisa Martínez; Ricard Ferrer; Eva Torrents; Raquel Guillamat-Prats; Gemma Gomà; David Suárez; Luis Álvarez-Rocha; Juan Carlos Pozo Laderas; Ignacio Martín-Loeches; Mitchell M. Levy; Antonio Artigas; for the Edusepsis Study Group. Critical Care Medicine 2017 Jan;45(1):11-19).

Table 1. Outcome measurements according to time to source control (n = 1,090)

	< 4h n = 484	4-8h n = 233	8-12h n = 108	12-24h n = 194	> 24h n = 71	<i>p</i>
Duration of MV, days mean (SD)	6.7 (12.3)	8.6 (15.4)	5.8 (8.2)	7.8 (15.6)	4.7 (6.4)	0.109
Duration of vasopressors, days mean (SD)	4.8 (8.4)	4.3 (6.5)	4.3 (5.4)	5.7 (19.9)	4.2 (4.4)	0.414
ICU stay, days mean (SD)	11.7 (14.5)	13.5 (17.9)	10.6 (11.2)	13.5 (17.3)	10.2 (7.7)	0.201
Hospital stay, days mean (SD)	34.3 (34.7)	30.1 (30.3)	29.2 (23.2)	33.6 (31.4)	26.2 (17.4)	0.119
Mortality, n (%)						
ICU	97 (20.0)	49 (21.0)	25 (23.1)	39 (20.1)	16 (22.5)	0.948
Hospital	129 (26.7)	65 (27.9)	33 (30.6)	54 (27.8)	18 (25.4)	0.928

Abbreviations: ICU, intensive care unit; MV, mechanical ventilation; SD, standard deviations.

Table 2. Outcome measurements according to time to source control (n = 1,090)

	< 4h n = 484	≥ 4h n = 606	<i>p</i>
Duration of MV, days mean (SD)	6.7 (12.3)	7.4 (13.7)	0.361
Duration of vasopressors, days mean (SD)	4.8 (8.4)	4.7 (7.9)	0.930
ICU stay, days mean (SD)	11.7 (14.5)	12.6 (15.8)	0.344
Hospital stay, days mean (SD)	34.3 (34.7)	30.6 (28.3)	0.049
Mortality, n (%)			
ICU	97 (20.0)	129 (21.3)	0.614
Hospital	129 (26.7)	170 (28.1)	0.607

Abbreviations: ICU, intensive care unit; MV, mechanical ventilation; SD, standard deviations.

Table 3. Outcome measurements in group with source control versus group without source control, excluding urinary focus (n = 3,057)

	Without source control n = 2,036	With source control n = 1,026	<i>p</i>
Duration of MV, days mean (SD)	7.9 (13.9)	7.7 (13.7)	0.618
Duration of vasopressors, days mean (SD)	4.3 (7.1)	5.0 (7.9)	0.030
ICU stay, days mean (SD)	13.1 (18.1)	13.1 (16.3)	0.943
Hospital stay, days mean (SD)	29.2 (29.9)	35.0 (32.9)	< 0.001
Mortality, n (%)			
ICU	581 (28.6)	239 (23.3)	0.002
Hospital	692 (34.1)	319 (31.1)	0.098

Abbreviations: ICU, intensive care unit; MV, mechanical ventilation; SD, standard deviations.

Table 4. Multivariate analysis of risk factors for ICU mortality in all patients excluding those with a urinary focus (n = 3,057)

Factors	OR	95% CI	P
Source control ^a	0.724	0.596-0.878	0.001
Age ^b	1.009	1.002-1.015	0.009
Sex ^c	1.213	1.007-1.460	0.042
APACHE II ^d	1.101	1.087-1.114	< 0.001
Septic shock ^e	1.428	1.157-1.762	0.001
CHARLSON ^f	1.044	1.004-1.086	0.033
Early broad-spectrum antibiotics	0.812	0.668-0.987	0.036
Fluids and vasopressors	0.813	0.681-0.972	0.023
Appropriate antibiotic therapy ^g	0.669	0.496-0.902	0.008
Nosocomial acquired infection ^h	1.664	1.339-2.068	< 0.001

Abbreviations: APACHE II, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II.

^a Compared with non-source control. ^b Per each point increase. ^c Compared with male sex. ^d Per each point increase.

^e Compared with severe sepsis. ^f Per each point increase. ^g Compared with inappropriate antibiotic therapy.

^h Compared with the emergency department.

Table 5. Multivariate analysis of risk factors for hospital mortality in source control group, excluding urinary focus (n = 943)

Factors	OR	95% CI	P
Time to source control $\geq 12h^a$	1.040	0.719-1.504	0.836
Age ^b	1.027	1.014-1.040	< 0.001
Sex ^c	1.242	0.900-1.714	0.188
APACHE II ^d	1.103	1.078-1.129	< 0.001
Septic shock ^e	1.501	1.014-2.220	0.042
CHARLSON ^f	0.787	1.014-1.161	0.018
Early broad-spectrum antibiotics	0.711	0.509-0.991	0.044
Fluids and vasopressors	1.036	0.751-1.429	0.830
Appropriate antibiotic therapy ^g	0.787	0.466-1.328	0.369
Nosocomial acquired infection ^h	1.783	1.247-2.550	0.002

Abbreviations: APACHE II. Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II.

^a Compared with time to source control < 12h. ^b Per each point increase. ^c Compared with male sex. ^d Per each point increase. ^e Compared with severe sepsis. ^f Per each point increase. ^g Compared with inappropriate antibiotic therapy.

^h Compared with the emergency department.

14.- ANEXO 4: MATERIAL EDUCATIVO

Parte del material educativo que se utilizó durante la fase intervención.

PILARES DEL TRATAMIENTO DE LA SEPSIS

ANTIBIÓTICOS PRECOCES

- Tome 2 hemocultivos simultáneos en diferente localización lo antes posible.
- Adicionalmente tome las muestras pertinentes según la sospecha diagnóstica.
- **PRESCRIBA ANTIBIÓTICOS INMEDIATAMENTE.** Su administración precoz es fundamental y debe considerarse una EMERGENCIA!
- Utilice los protocolos de antibióticos de su centro.
- Reevalúe diariamente el tratamiento antibiótico para optimizar la eficacia, prevenir las resistencias, evitar toxicidad y minimizar costes.

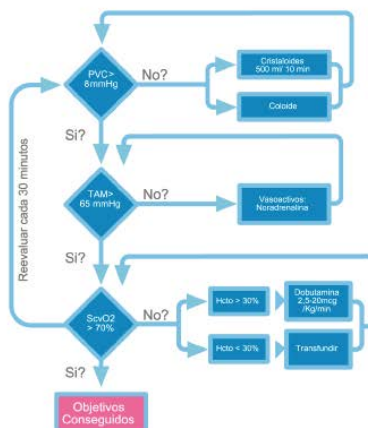
También están disponibles las siguientes pautas:

www.es.dgai-abx.de Usuario y Contraseña para cada centro.

Libro Rojo del GTEI-SEMICYUC: <http://goo.gl/LEfai> Socios SEMICYUC.

REANIMACIÓN HEMODINÁMICA

- Determine rápidamente lactato en sangre. Nos indicará el grado de hipoperfusión del enfermo.
- En caso de hipotensión o lactato elevado:
 - ADMINISTRE RÁPIDAMENTE FLÚIDOS! 20ml/Kg de suero salino en 1 hora.
 - Evalúe la respuesta de forma inmediata. Si persiste hipotensión o lactato elevado siga resucitando en función del algoritmo:



CONTROL DEL FOCO DE INFECCIÓN

- Se debe realizar la erradicación del foco causal ya sea drenaje de abscesos, desbridamiento de tejidos necróticos y retirada de dispositivos infectados.
- Las medidas de control del foco deben iniciarse inmediatamente tras la resucitación inicial.
- El proceso de sepsis no mejorará de no ser controlado y adecuadamente tratado el foco de origen.
- Deben realizarse TODAS las exploraciones complementarias pertinentes (Rx, TC, Eco, etc).

Ejemplos:

- Neumonía: Evalúe posible EMPIEMA.
- Si hay un absceso drénelo.
- Pielonefritis: Evalúe obstrucción y considere drenaje percutáneo.
- Colangitis: Evalúe obstrucción y considere drenaje
- Infección de piel y partes blandes: Considere desbridamiento.

Consulte con su equipo quirúrgico o de radiología intervencionista de referencia.

**EN SEPSIS,
TU VELOCIDAD
ES VIDA
ACTÚA RÁPIDO**

PRACTICA CÓMO
TRATAR LA SEPSIS
EN NUESTRA WEB

edusepsis.org/formacion

AC SIMULATION.com

EDUSEPSIS

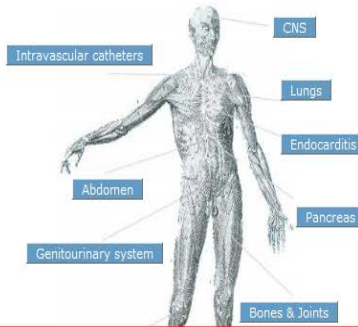


Logged In: Testaccount for EGUARD
Start page > The SOP - Program > Infection pathway

Please evaluate the patient's condition:

Hypothermia ≤ 36 °C or Hyperthermia ≥ 38 °C	<input type="checkbox"/>
Tachycardia ≥ 90 /min	<input type="checkbox"/>
Tachypnoea ≥ 20 /min or $\text{paCO}_2 \leq 4,3$ kPa [32 mmHg]	<input type="checkbox"/>
Leukocytosis $\geq 12.000/\mu\text{l}$ or Leukopenia $\leq 4000/\mu\text{l}$	<input type="checkbox"/>
Inflammatory markers CRP $> 0,5$ mg/dl or PCT $> 0,5$ ng/dl or pathological IL-6	<input type="checkbox"/>
Additional signs of acute organ dysfunction due to infection	>>>
There are signs of circulatory failure due to infection:	>>>
There are additional complicating risk factors:	>>>

Please now choose the focus of the suspected or confirmed infection, which is believed to be responsible for the changes in the clinical status of the patient:



Apreciado investigador del estudio ABISS EDUSEPSIS,

Durante la fase preintervención del estudio hemos evaluado el tratamiento que reciben los pacientes con sepsis grave/shock séptico en tu centro y en más de 100 UCIs españolas.

Los resultados preliminares muestran:

	Tu Centro	España
Nº de pacientes incluidos		
Nº de pacientes sin tratamiento antibiótico previo		
Tiempo Sepsis Grave -Tratamiento antibiótico		
% Tratamiento antibiótico apropiado		
% Desescalamiento a las 72h		
Mortalidad		

Estos datos justifican plenamente una intervención dirigida a reducir el tiempo Sepsis Grave -Tratamiento antibiótico que incluye un programa educativo junto con material gráfico dirigido a médicos y enfermeras de los ámbitos que atienden pacientes sépticos.

Te ruego que hayas llegar esta información a tu Jefe de Servicio, Dirección Médica y Dirección de Enfermería. Asimismo, te pongas todo tu empeño en la implementación de la intervención del estudio ABISS-Edusepsis.

Un cordial saludo,

Ricard Ferrer

Coordinador del estudio ABISS-Edusepsis

15.- ANEXO 5: BECAS Y PREMIOS

Premios y becas a los trabajos de la presente tesis doctoral:

- Beca FIS 10/01497. Evaluación de la efectividad y eficiencia de una intervención múltiple dirigida a mejorar la antibiòticoterapia empírica precoz en la sepsis grave. 2010-2013. Instituto de Salud Carlos III.
- PREMIO Dr. Ignacio Sánchez Nicolay a la Mejor Comunicación Oral presentada en el XLVII Congreso Nacional de la SEMICYUC. Santander 13 Junio 2012. **ML. Martínez**, R. Ferrer, C. de Haro, G. Gomà, G. Gili, A. Artigas. "Análisis descriptivo de los pacientes sépticos en las UCIs españolas. Fase preintervención del estudio ABISS-Edusepsis."
- Contrato de Formación en Investigación Río Hortega del ISC III CM12/00167. 2013-2015. Beca otorgada para realizar la presente tesis doctoral, proyecto ABISS-Edusepsis.
- Premio Dra. María Jesús López Pueyo al trabajo publicado "Impact of source control in patients with severe sepsis and septic shock". Fundación Burgos por la Investigación de la Salud. Hospital Universitario de Burgos. 21 de Junio 2018.

16.- ANEXO 6: OTRAS PUBLICACIONES EN RELACIÓN A LA TESIS DOCTORAL

Publicaciones en las que ha participado la doctoranda en relación a la presente tesis doctoral:

- Ana Navas, Ricard Ferrer, Maria Luisa Martínez, Gemma Gomà, Gisela Gili, Jordi Masip, David Suárez and Antonio Artigas. Impact of hemoperfusion with polymyxin B added to hemofiltration in patients with endotoxic shock: a case–control study. *Annals of Intensive Care* 2018;8:121.
- María Luisa Martínez, Juan Carlos Ruiz-Rodríguez, Ricard Ferrer. Improving knowledge about sepsis 3 definition in critically ill patients: new insights. *J Emerg Crit Care Med* 2018;2:39.
- Yébenes JC, Ruiz-Rodríguez JC, Ferrer R, Clèries M, Bosch A, Lorenzo C, et al. Epidemiology of sepsis in Catalonia: analysis of incidence and outcomes in a European setting. *Ann Intensive Care*. 2017 Dec 20;7(1):19.
- Sánchez B, Ferrer R, Suarez D, Romay E, Piacentini E, Gomà G, Martínez ML, Artigas A; Edusepsis Study Group. Declining mortality due to severe sepsis and septic shock in Spanish intensive care units: A two-cohort study in 2005 and 2011. *Med Intensiva* 2017 Jan - Feb;41(1):28-37.
- Póvoa P, Salluh JIF, Martínez ML, Guillamat-Prats R, Gallup D, Al-Khalidi HR, Thompson BT, Ranieri VM, Artigas A. Clinical impact of stress dose steroids in patients with septic shock: insights from the PROWESS-Shock trial. *Critical care* 2015;19(1):193.
- Díaz-Martín A, Martínez-González ML, Ferrer R, Ortiz-Leyba C, Piacentini E, Lopez-Pueyo MJ, Martín-Loeches I, Levy MM, Artigas A, Garnacho-Montero J; for the Edusepsis Study Group. Antibiotic prescription patterns in the empiric therapy of severe sepsis: combination of antimicrobials with different mechanisms of action reduces mortality. *Crit Care* 2012 Nov 18;16(6):R223.