

Comentario sobre:

## **Global epidemiology of pediatric severe sepsis: the sepsis prevalence, outcomes, and therapies study**

Weiss SL, Fitzgerald JC, Pappachan J, Wheeler D, Jaramillo-Bustamante JC, Salloo A, et al; for the Sepsis Prevalence, Outcomes, and Therapies (SPROUT) Study Investigators and the Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators (PALISI) Network  
*Am J Respir Crit Care Med* 2015;191(10):1147-57.

“Tanto la prevención como el tratamiento exitoso de la sepsis se basa en gran medida en su reconocimiento y en comprender la verdadera carga de la enfermedad”

JC Marshall

*Understanding the Global Burden of Pediatric Sepsis. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* <sup>(1)</sup>

### ¿Por qué este trabajo es uno de los más importantes publicados en el 2015?

El estudio Sepsis Prevalence, Outcomes, and Therapies Study (SPROUT), destaca por ofrecer mucha luz sobre la epidemiología *global* de la sepsis.

Considerando las reflexiones volcadas por el Prof. Marshall de la Universidad de Toronto en el editorial que acompaña a la publicación de este estudio, identificamos que la sepsis encarna tanto una causa (la infección en sí misma) como una consecuencia (la respuesta inadaptada del huésped y la disfunción orgánica). Reconocemos que en caso de la sepsis severa, solo tratar con antibióticos y controlar el foco puede ser insuficiente para sostener la vida y se requiere también abordar la respuesta sistémica y sus consecuencias. Las intervenciones sobre esta respuesta multimodal y perjudicial, dependen de reconocer los cambios iniciales en el aumento de la permeabilidad vascular y la alteración en la distribución de fluidos. Hoy en día están disponibles diferentes técnicas de monitorización que permiten a los clínicos detectar y actuar consecuentemente a estos cambios hemodinámicos.

La agudeza y la mortalidad de la sepsis grave por falla multisistémica son su sello distintivo. De la misma forma, también lo es su potencial reversibilidad, dependiente del tratamiento oportuno y adecuado. Dentro del tratamiento, la investigación actual incluye un objetivo probablemente válido: la modulación de la respuesta del huésped, aunque controversial y todavía sin éxito.

La capacidad de responder a la disfunción orgánica múltiple define a la Unidad de Terapia Intensiva. Cuando este tipo de apoyo no está disponible, la sepsis puede ser rápidamente mortal. Más mortal aún, cuando ni siquiera están disponibles los recursos mínimos para medir la frecuencia cardíaca, la presión arterial, o proporcionar líquidos intravenosos. Del mismo modo una intervención tan simple como la administración de fluidos intravenosos en ausencia de asistencia ventilatoria mecánica determina mayor mortalidad en algunos grupos de pacientes con sepsis grave. Esto demuestra lo importante que es considerar los diferentes contextos a la hora de generalizar recomendaciones.

Hasta la publicación del estudio que se presenta, la información de la verdadera carga de la sepsis pediátrica era limitada. Por otro lado no existía ningún antecedente sobre estudios que hayan aplicado de forma prospectiva Criterios de Consenso para identificar a niños críticos con sepsis grave, o tengan datos completos sobre tratamiento o resultados dentro de un contexto internacional y multicéntrico, lo que constituye éste un buen ejemplo de trabajo en redes colaborativas.

Los datos derivados de una epidemiología global son esenciales para cuantificar la actual variabilidad en el tratamiento de la sepsis grave, como también poder concluir resultados significativos, además de poder calcular con algo de exactitud los tamaños muestrales necesarios para futuros ensayos clínicos. El trabajo en redes se fundamenta en la relativa baja frecuencia de la sepsis grave pediátrica en una institución aislada, cada una con población poco heterogénea, lo cual determina que se requiera una amplia colaboración, idealmente internacional y multicéntrica, para lograr enrolar una muestra significativa de pacientes y lograr generalizar las actuales Recomendaciones de Consenso (basadas en el tratamiento de resucitación guiado por objetivos, el control

del foco, la antibioticoterapia temprana y el soporte de la falla multiorgánica).

Scott Weiss, el primer autor del trabajo, es Profesor Asistente de Anestesiología y Cuidados Críticos del Hospital Universitario de Pennsylvania y del Children's Hospital of Philadelphia. Es autor de muchas publicaciones sobre el tema, así como del capítulo Disfunción Orgánica Múltiple de Rogers' Textbook of Pediatric Intensive Care, (5th Edition. David G. Nichols, MD and Donald H. Shaffner, MD. Wolters, Kluwer), libro de referencia mundial para la formación de especialistas en terapia intensiva pediátrica.

Los investigadores y coordinadores responsables del estudio SPROUT, forman parte de la Red PALISI Network (Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators), y representan Unidades de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP) de Estados Unidos, Reino Unido, Colombia, Sudáfrica, India, y Australia. Los centros participantes del estudio SPROUT (cuya participación fue voluntaria y sin conflicto de interés declarado por investigadores independientes) fueron en total 128 UCIP de 26 países y cuatro continentes.

SPROUT permitirá entonces que centros que no formaron parte de este estudio, puedan conocer y comparar sus datos, de acuerdo a su contexto, con la epidemiología global, lo cual considero de altísimo valor.

### ¿Cómo se realizó?

Como se mencionó previamente el objetivo del trabajo fue determinar la prevalencia puntual de sepsis grave pediátrica, caracterizar la microbiología, la actual terapéutica y los resultados a las intervenciones sobre los pacientes dentro de una red multicéntrica internacional de UCIP.

Para ello se diseñó un modelo prospectivo, donde se realizó un corte transversal, durante cinco días diferentes, durante el curso de un año. Es decir, un día representativo de cada estación estival (junio 5 de 2013, setiembre 17 de 2013, noviembre 6 de 2013, febrero 22 de 2014, y marzo 19 de 2014). Se midió en cada UCIP participante la prevalencia, la terapia, y los resultados de los niños admitidos con sepsis. La invitación a participar fue abierta, voluntaria, sin proporcionar financiación a los centros, previa aprobación por comité de ética y firma de consentimiento informado para recabar los datos. Se incluyeron en el estudio los pacientes menores a 18 años ingresados en las UCIP a las 9:00 de la mañana de cada día del estudio.

Para definir sepsis severa se utilizaron los criterios de la Conferencia de Consenso Internacional de Sepsis Pediátrica de 2005<sup>(2)</sup>: 1) dos o más criterios de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS); 2) infección

invasiva sospechada o confirmada; 3) disfunción cardiovascular, síndrome de dificultad respiratoria aguda, o dos o más disfunciones orgánicas. Se excluyeron los pacientes con menos de 42 semanas de edad gestacional corregida y los que habían sido sometidos a *bypass* cardiovascular 5 días antes.

La recolección de datos se realizó mediante una plataforma electrónica *online*. Se recopilaron los datos demográficos del paciente, las comorbilidades, el sitio de la infección y la microbiología aislada. También se recolectaron los resultados de los exámenes de laboratorio, los antimicrobianos utilizados, la vía de administración, las drogas vasoactivas, la ventilación mecánica y la terapia adyuvante que se haya utilizado. Se estratificó la gravedad al ingreso mediante la escala Pediatric Index of Mortality (PIM 3), la gravedad de disfunciones orgánicas con *score* Pediatric Logistic Organ Dysfunction (PELOD) y el *outcome* funcional al seguimiento con escala Pediatric Overall performance Category (POPC).

Los pacientes ingresados al estudio fueron seguidos por 90 días o hasta el alta hospitalaria o fallecimiento.

### Sus resultados

Como mencionamos, participaron 126 UCIP, con un total de 6.925 niños de los cuales 569 cumplieron con los Criterios de Consenso de sepsis severa.

Los puntos importantes a destacar de los resultados fueron:

- El punto de prevalencia de la sepsis severa: los resultados promediaron una prevalencia de 8,2%. Es importante destacar la diferencia de prevalencia entre regiones donde en América del Sur fue de 16,3% (IC 12,1-21,3), para el resto de las regiones: América del Norte 7,7% (IC 95%: 6,9%-8,5%), Europa del 6,2% (5,0%-7,6%), Australia/Nueva Zelanda 6,8% (4,4% a 9,8%), Asia 15,3% (11,7%-19,5%), África 23,1% (13,5%-35,2%).

Sobre las características de los pacientes se destaca:

- La edad, con una mediana de 3 años. (IQR, 0,7-11,0).
- La presencia de comorbilidades en un 77% (una comorbilidad, donde las más frecuentes fueron las enfermedades respiratorias en un 30,3%.)
- El origen de las admisiones hospitalarias (que representaron el 81,1%) presentaron una distribución uniforme desde donde provienen: emergencia del hospital, sala de pediatría o transferido de otro hospital. Los derivados desde otro hospital tenían una mayor tasa de comorbilidades.
- Las disfunción orgánica más frecuente encontrada el día del estudio fue la respiratoria (469=82,7%),

luego por orden de frecuencia: cardiovascular (398=70,2%), hematológica (175=30,9%), hepática (143 =25,2%), neurológica (119 =21,0%) y renal (93 = 16,4%).

Sobre el sitio primario de infección:

- El sitio primario más frecuente fue el foco respiratorio (40%). Se logró identificar el organismo infeccioso en un 65% de los pacientes. El hemocultivo tuvo un rendimiento del 26% (hemocultivos positivos, incluye pacientes con bacteriemia secundaria).
- Los Gram positivos y los Gram negativos tuvieron una similar proporción de aislamientos (26,5% y 27,9%, respectivamente).
- *Staphylococcus aureus* fue la bacteria aislada con más frecuencia.
- Fueron aislados hongos, particularmente especies de *Candida*, en 13,4%.

En cuanto al tratamiento:

- 98% de los pacientes fueron tratados con antibióticos, 19% con antivirales y 33% con antifúngicos.
- 421 pacientes (74%) recibieron AVM invasiva, con una media de 13 días (6-28 días).
- En 55% de los casos se utilizó drogas vasoactivas, con una gran variabilidad entre los grupos y una media de 7 días.
- La epinefrina y norepinefrina fueron las drogas más comúnmente utilizadas (43% y 42% de los pacientes tratados con drogas vasoactivas). El uso de epinefrina tendió a disminuir con la edad, observándose una tendencia a utilizar noradrenalina en pacientes de mayor edad.
- La dopamina se utilizó en 32%.
- Un 30% fueron tratados con milrinona, el uso de otros vasodilatadores fue poco frecuente (3%).
- A 4% se les colocó una vía venosa central y a 62% una vía arterial.
- 45% recibió corticoides.
- Otros tratamientos coadyuvantes se utilizaron en menos del 10%, principalmente en pacientes que no sobrevivieron: insulina, estimulantes de colonias de granulocitos –monocitos (factor de G/GM-CSF), inmunoglobulina, plasmaféresis, oxigenación mediante membrana extracorpórea (ECMO).
- Sobre la mortalidad y morbilidad.
- La mortalidad durante la estadía en UCIP fue de 24%, y la hospitalaria 25%.
- La mortalidad fue más alta en pacientes trasplantados, ya sea de órganos sólidos o células madre (mortalidad de 48,2%), malignidad (41,3%), enfermedad renal (38,2%), condiciones hematológicas o inmunológicas (37,7%).

- La mortalidad en la UCIP varió entre regiones geográficas: 21% en América del Norte, 29% en Europa, 32% en Australia/Nueva Zelanda, 40% en Asia, 11% en Sur América, y el 40% en África ( $p = 0,004$ ).
- La mortalidad no fue significativamente diferente para los pacientes tratados en el norte América, Europa y Australia / Nueva Zelanda en comparación con Asia, África y América del Sur (mortalidad UCIP: 23% vs 29%,  $p = 0,23$ ; la mortalidad hospitalaria: 24% vs. 31%;  $P = 0,19$ ).
- El fallo multiorgánico estuvo presente en 67% en el día de reconocimiento de la sepsis grave, principalmente debido a la concomitancia de la disfunción cardiovascular y respiratoria.
- Un 30% desarrolló un nuevo fallo o mantuvo sus disfunciones dentro de los siguientes 7 días.
- Los supervivientes presentaron una discapacidad leve en un 28% y una discapacidad moderada un 17% al alta hospitalaria.

## Discusión y reflexiones finales

Este estudio demuestra que la sepsis grave en pediatría sigue siendo muy prevalente, representando 8,2% del total de niños críticamente enfermos. La prevalencia encontrada es similar a los estudios de adultos, hallazgo que va en discordancia con otros estudios que encontraron que la sepsis grave era 10 veces menos frecuente en niños críticos, comparado a sus pares adultos. Como ejemplo: en una UCIP de 16 camas, una de ellas va a estar probablemente ocupada por un niño con sepsis grave.

Otro resultado que destacan los autores es la mortalidad promedio cercana al 25%, lo que representa una mortalidad mayor a la reportada previamente por estudios retrospectivos. En cuanto a la mortalidad los niños con condiciones de inmunosupresión y enfermedad renal previa, presentaron la más alta mortalidad. La morbilidad también fue más alta en el tercio que presentó disfunción orgánica en la evolución. Debido a que una quinta parte de los sobrevivientes desarrolla una incapacidad funcional al menos moderada, los autores subrayan la necesidad de incluir la morbilidad en los ensayos pediátricos con sepsis como hicieron ellos.

Las fortalezas más destacables son que los datos fueron prospectivos, recogidos en un corto tiempo dentro de una amplia red de UCIP internacionales. Los criterios utilizados para definir “sepsis severa”, “sepsis” en este estudio, fueron los criterios precisos de consenso. Este estudio ofrece un conocimiento importante para la realización de futuros ensayos clínicos controlados en sepsis pediátrica. Incluso los autores encontraron que hasta un

tercio de los niños sépticos ingresados provienen de otros escenarios distintos de las emergencias, lugar de donde provienen la enorme mayoría de los estudios previos de impacto sobre terapéutica en sepsis. Focalizar futuros estudios en este tipo de pacientes que desarrollan sepsis severa por ejemplo en las salas de hospitalización generales, será futuros desafíos para investigadores en la materia.

Si destacamos al inicio la importancia del contexto, debemos mencionar que el estudio reclutó pacientes ingresados en UCIP, que son inherentemente pacientes más graves que otros escenarios, pero que también tienen el acceso a los beneficios de la atención y apoyo de cuidados intensivos. La mortalidad de sepsis en los países de bajos ingresos y sin UCIP es sustancial pero difícilmente cuantificable.

### A forma de conclusión

El estudio SPROUT proporciona la mayor caracterización internacional sobre la epidemiología de la sepsis severa pediátrica de la historia. Logró determinar la prevalencia de la sepsis grave pediátrica, caracteri-

zar la microbiología, las intervenciones terapéuticas y los resultados basándose en datos de una amplia red de UCIP.

A pesar de algunas limitaciones, los autores tratan de proporcionar datos generalizables que permitan diseñar futuros estudios. Como ejemplo, para conducir futuros ensayos clínicos controlados, los autores estiman que para disminuir como objetivo un 5% de mortalidad en sepsis severa en el contexto de una UCIP con una intervención, los investigadores necesitarán enrolar durante 3 años y provenientes de más de 58 UCIP al menos 2.118 niños.

Por otro lado, los resultados del estudio ponen en evidencia que la sepsis severa sigue siendo un problema altamente prevalente de salud pública para los niños críticamente enfermos alrededor del mundo y está asociada a una morbilidad y mortalidad sustanciales.

Para terminar cito el final de la editorial con la cual abrí este análisis: “Tenemos que entender que, tanto conceptual como cuantitativamente, los investigadores SPROUT nos han proporcionado ideas útiles, pero necesitamos mucho más.”

Dr. Nicolás Monteverde  
Pediatra Intensivista

Correspondencia: nmonteverdefernandez@live.com

### Referencias bibliográficas

1. **Marshall JC.** Understanding the global burden of pediatric sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;191(10):1096-8.
2. **Goldstein B, Giroir B, Randolph A; International Consensus Conference on Pediatric Sepsis.** International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6(1):2-8. Review.