

Estudio epidemiológico de sepsis grave pediátrica en la República Argentina

Epidemiological study of pediatric severe sepsis in Argentina

Dr. Roberto Jabornisky^a, Dra. Silvia S. Sáenz^a, Dra. Patricia Capocasa^a, Dra. Roxana Jaen^a, Dr. Rodolfo P. Moreno^a, Dr. Luis Landry^a, Dr. Daniel Rufach^a, Dra. Silvia N. Santos^a, Dra. Mabel Berrueta^a, Dr. Joseph Carcillo^b, Dr. Juan Carlos Vassallo^a y los miembros del Grupo de Investigación Clínica y Epidemiológica en Terapia Intensiva Pediátrica de la Sociedad Argentina de Pediatría (SAP)

RESUMEN

Introducción. La sepsis grave (SG) es una de las principales causas de mortalidad pediátrica en Argentina. El objetivo fue describir las características epidemiológicas y analizar los factores asociados a la mortalidad de la SG en pacientes internados en unidades de cuidados intensivos pediátricos (UCIP) de Argentina.

Pacientes y métodos. Estudio observacional, de cohorte prospectiva en pacientes con SG internados en UCIP de Argentina del 1/8/2008 al 30/9/2008.

Resultados. En 59 UCIP, ingresaron 2559 pacientes. Se incluyeron 315 pacientes, que tuvieron 335 eventos. La mediana de edad fue 8 meses (1-182). La frecuencia fue del 13,8 % y la mortalidad a los 28 días, del 31,6 %. Tuvieron mayor mortalidad quienes procedían del ámbito rural, presentaban una comorbilidad al ingresar o antecedentes oncológicos, tenían *shock* o síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), recibieron corticoides en bajas dosis o drogas vasoactivas o más de 60 ml/kg de fluidos en la primera hora y en las 6 primeras horas, y los desnutridos graves. Al ajustarse por gravedad en un modelo de regresión logística multivariado, solo mantuvieron la asociación con mortalidad a los 28 días el provenir del ámbito rural, tener *shock* o SDRA. El 40 % de los pacientes recibieron antibióticos después de los 60 minutos del diagnóstico.

Conclusiones. La SG es un evento de elevada frecuencia y mortalidad en Argentina. En el análisis multivariado ajustado por gravedad, solo provenir del área rural, la presencia de SDRA y/o de *shock* se asociaron a mayor mortalidad.

Palabras clave: sepsis, pediatría, Cuidados Críticos, fluidoterapia, mortalidad.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.S135>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.S135>

- Comité Nacional de Emergencias y Cuidados Críticos, Sociedad Argentina de Pediatría.
- Children's Hospital of Pittsburgh, Pittsburgh. EE. UU.

Correspondencia:
Dr. Roberto Jabornisky,
rjabornisky@hotmail.com

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 12-6-2018
Aceptado: 26-11-2018

INTRODUCCIÓN

La sepsis grave (SG) es una de las primeras causas de muerte en los niños de la Argentina¹ y la principal en los niños fallecidos en unidades de cuidados intensivos pediátricos (UCIP) del mundo.²⁻⁶

En 2003, Watson y cols. estimaron la incidencia de sepsis en la población pediátrica general de EE. UU. en 0,65/1000 en niños y 5,6/1000 en los lactantes (más de 42 000 casos/año y cerca de 4500 muertes/año).² Diez años después, señalaron que la mortalidad había bajado (del 10,6 % al 8,9 %), pero que la incidencia y los costos habían aumentado (0,89/1000 niños y cinco mil millones de dólares anuales, respectivamente).⁴

En 2017, la Asamblea Mundial de la Salud adoptó la Resolución 70.7 para "mejorar la prevención, el diagnóstico y el manejo clínico de la sepsis". Reconoció la escasez de datos epidemiológicos de la entidad a nivel mundial e instó a los Estados miembro a tomar acciones específicas para reducir la carga en la salud y en la economía de la sepsis.^{7,8}

En Argentina, ningún estudio epidemiológico abordó la SG pediátrica, por lo que se carece de información esencial para implementar medidas tendientes a mejorar los resultados.

El objetivo del estudio fue describir las características epidemiológicas y analizar los factores asociados a la mortalidad de la SG en los pacientes internados en las UCIP de Argentina.

Cómo citar: Jabornisky R, Sáenz SS, Capocasa P, Jaen R, et al. Estudio epidemiológico de sepsis grave pediátrica en la República Argentina. *Arch Argent Pediatr* 2019;117 Supl 3:S135-S156.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

En 2008, se realizó un estudio multicéntrico, observacional, de cohorte prospectiva, de cada evento de SG en los pacientes internados en las UCIP de Argentina.

Se incluyeron los pacientes con edad entre 1 mes y 216 meses que ingresaron a la UCIP entre el 1/8/2008 y el 30/9/2008 con diagnóstico de SG al momento de la admisión a la UCIP o durante su hospitalización en esta. Se excluyeron aquellos pacientes que habían ingresado previamente al 1/8/2008 y que permanecían en la UCIP en el período de estudio. La definición de SG y de las principales variables fue acorde a la Conferencia Internacional de Consenso en Sepsis Pediátrica⁹ (*Anexo 1*).

La selección de las variables potencialmente predictoras de la evolución de la entidad se basó, inicialmente, en lo reportado por la bibliografía sobre el posible impacto de cada una en la mortalidad por SG (*Anexo 1*).

Fueron excluidos los pacientes terminales o con cuidados paliativos exclusivos o limitación de esfuerzo terapéutico, aquellos con un diagnóstico alternativo excluyente de SG, aquellos que, aun ingresados a la UCIP durante el período de estudio, presentaron su primer episodio luego de 60 días de internación en la Unidad y los pacientes a los que no se pudo realizar el seguimiento luego de su ingreso a la Unidad.

En marzo de 2008, sobre las 130 UCIP (públicas y privadas) existentes en el país,¹⁰ se realizó el enrolamiento con el pedido de un consentimiento informado escrito al jefe del Servicio. Dos coordinadores por cada UCIP participante recibieron una base de datos Access 1997-2007 y una ficha para cada paciente (*Anexo 2*). Una vez llenada, fue reenviada a los investigadores principales para su análisis.

Todos los pacientes ingresados a las UCIP en el período de estudio fueron registrados y seguidos hasta 60 días posteriores al ingreso (en caso de aún permanecer en la UCIP). Aquellos con criterios de inclusión fueron seguidos hasta producirse el alta de la UCIP, o su defunción durante su internación en la UCIP, o haber completado 28 días desde el inicio del evento. Un nuevo evento era considerado como tal si no tenía relación con el anterior y se determinaba un intervalo mínimo de 30 días con el evento previo.

Análisis estadístico

Las variables continuas se resumieron como media y desvío estándar (DE) o mediana y rango según distribución; las variables categóricas se resumieron como porcentajes. Se utilizó el *T* test de Student o el test de Wilcoxon para la comparación de las variables continuas y el test de chi cuadrado para las categóricas.

Se evaluó la asociación entre los posibles factores predictores y el punto final primario (mortalidad a los 28 días) mediante un análisis de regresión logística bi- y multivariado. Se realizó, inicialmente, un análisis bivariado entre cada una de las variables independientes o predictoras (*x*) con la variable dependiente (*y*), mortalidad a los 28 días. Se observó si existía asociación en forma individual a través del cambio de coeficientes β crudos y el Wald test para cada una de ellas. El punto de corte para *p* fue $< 0,1$.

En el análisis multivariado, se confeccionó un modelo múltiple manual parsimonioso. El punto de corte para aceptar la variable al ingresar al modelo multivariado fue $p < 0,05$. Calibración global del modelo final: se realizó el test de Hosmer-Lemeshow y se consideró una $p \geq 0,05$ para no rechazar la hipótesis nula y considerar que se adecuaba globalmente bien al modelo.

Para limitar los sesgos en el registro, categorización y análisis de los datos, se formalizó una capacitación de las UCIP participantes previa al inicio del protocolo. Para reducir los errores, se realizó un análisis de consistencia de la base de datos, revisión de *outliers*, completitud y tratamiento de los *missing data* de manera estandarizada, a cargo de los investigadores principales. Los datos fueron procesados en el paquete estadístico STATA 12.0, Statacorp, Texas, USA.

Aspectos éticos

El acceso a la información recabada contó con los recaudos establecidos por las normas éticas y legales (Ley 25326). Los datos obtenidos no se utilizaron para otros fines, y se preservó la identidad de las UCIP y de los pacientes mediante la disociación (datos codificados o reversiblemente disociados).

Este estudio fue aprobado por los Comités de Ética, las direcciones médicas y de docencia de los hospitales participantes. Fue realizado en el marco del Comité Nacional de Emergencias y Cuidados Críticos de la Sociedad Argentina de Pediatría. No existió ningún tipo de financiamiento para su realización.

RESULTADOS

Sobre 130 UCIP, aceptaron participar 61, que representaban 22 de las 24 jurisdicciones nacionales; 59 UCIP enviaron datos, 14 de las cuales no tuvieron ningún caso de SG (*Anexo 3*).

En el período de estudio, 2559 pacientes ingresaron a las 59 UCIP participantes, 332 de los cuales presentaron 353 eventos de SG (frecuencia: el 13,8 %). No fueron incluidos 17 pacientes con 18 eventos (3 eventos por ingresar antes del 1/8/08; 7 por no cumplir con criterios de SG; 2 por ingresar antes del 1/8/08 y no cumplir con criterios de SG; 6 por no tener seguimiento). Es decir, se analizaron 315 pacientes con 335 eventos (1 evento: 315 pacientes; 2 eventos: 19 pacientes; 3 eventos: 1 paciente). (*Véase la Figura 1*).

En la *Tabla 1*, se encuentran los datos generales y de evolución de los pacientes; en la *Tabla 2*, los aspectos clínicos y los tratamientos efectuados; en la *Tabla 3*, los datos infectológicos.

La mediana de edad fue de 8 (1-182) meses. Los no sobrevivientes tuvieron menor edad que los sobrevivientes (mediana: 6 meses vs. 13 meses, respectivamente). La mediana de internación fue 11 (1-119 días).

El diagnóstico se realizó al ingresar a la UCIP en 181 eventos (el 54 % vs. el 46 % posterior a él) y no hubo diferencias en la mortalidad de ambos grupos. El 80 % de los casos provinieron de fuera de las UCIP.

Hubo 106 defunciones (el 31,6 % de los eventos) en las UCIP, cuatro de ellas en pacientes que tuvieron más de un evento. La mortalidad en quienes tuvieron un evento (el 32 %) no presentó diferencias estadísticas con aquellos fallecidos con más de uno (el 20 %) ($p = 0,24$).

Un 12 % de los pacientes con rescate de germen no recibieron el antibiótico adecuado al ingresar; sin embargo, la no identificación del germen al ingresar no se asoció a mayor mortalidad ($p = 0,7$).

Tuvieron mayor mortalidad los pacientes con desnutrición grave, los de procedencia del área rural, aquellos con comorbilidades al ingresar, quienes tenían antecedentes de enfermedad oncológica y aquellos que adquirieron la entidad dentro de los hospitales. La presencia de comorbilidades la duplicó ($OR: 2,1$; $IC\ 95\ %: 1,3-3,3$), y la presencia de enfermedad oncológica la triplicó ($OR: 3,6$; $IC\ 95\ %: 1,5-8,3$). (*Véase la Tabla 4*).

FIGURA 1. Flujo de enrolamiento de la población estudiada

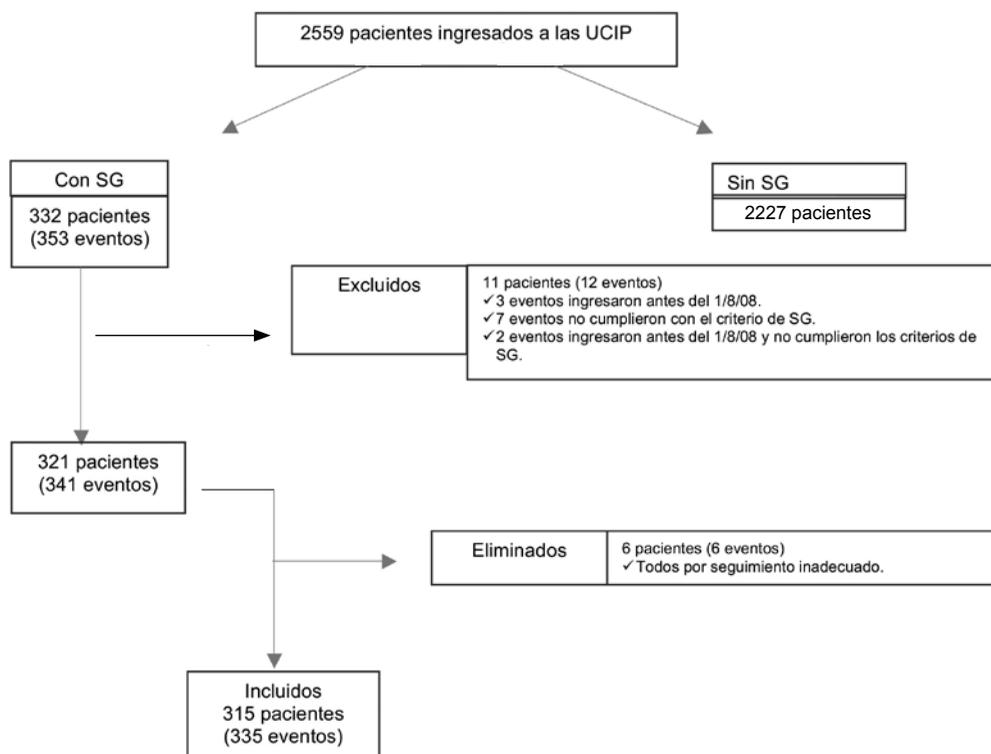


TABLA 1. Características de la población (N: 315 pacientes, 335 eventos)

| | Valores |
|--|--|
| Sexo, n (%)¹ | |
| <i>Femenino</i> | 151 (47,9) |
| <i>Masculino</i> | 164 (52,1) |
| Edad¹ (en meses) | \bar{X} = 35 M_e = 8 (1-182) |
| Peso (en kg) | \bar{X} = 12,6 M_e = 7,6 (2,5-65) |
| Estado nutricional, n (%)¹ | |
| <i>Adecuado</i> | 226 (71,7) |
| <i>Desnutrido moderado</i> | 57 (18,1) |
| <i>Desnutrido grave</i> | 32 (10,2) |
| Procedencia, n (%)¹ | |
| <i>Rural</i> | 46 (14,6) |
| <i>Urbana</i> | 269 (85,4) |
| Antecedente de cirugía, n (%)¹ | 53 (16,8) |
| <i>Cirugía de urgencia</i> | 24 (7,6) |
| <i>Cirugía electiva</i> | 29 (9,2) |
| Antecedente de trauma, n (%)¹ | 15 (4,8) |
| Enfermedades concomitantes, n (%)^{1,2} | |
| <i>Con enfermedad concomitante</i> | 161 (51,1) |
| <i>Sin enfermedad concomitante</i> | 154 (48,9) |
| <i>Enfermedad neurológica</i> | 21 (6,7) |
| <i>Enfermedad cardiológica</i> | 38 (12,1) |
| <i>Enfermedad respiratoria</i> | 41 (13,0) |
| <i>Enfermedad renal</i> | 13 (4,1) |
| <i>Enfermedad gastrointestinal</i> | 21 (6,7) |
| <i>Enfermedad hematológica (no oncológica)</i> | 12 (3,8) |
| <i>Enfermedad inmunológica</i> | 12 (3,8) |
| <i>Enfermedad oncológica</i> | 25 (7,9) |
| <i>Enfermedad metabólica</i> | 4 (1,3) |
| <i>Enfermedad cromosómica/genética</i> | 28 (8,9) |
| <i>Enfermedad crónica discapacitante no categorizada</i> | 20 (6,3) |
| <i>Inmunosupresión extrínseca</i> | 10 (3,2) |
| <i>Trasplante</i> | 6 (1,9) |
| Tiempo de estadía en la UCIP³ | |
| <i>Media</i> | 16 días |
| <i>Mediana</i> | 11 días (1-119) |
| Secuelas, n (%)^{3,4} | |
| <i>Sí</i> | 85 (37,1) |
| <i>No</i> | 125 (54,6) |
| <i>Desconocidas</i> | 19 (8,3) |
| Mortalidad, n (%)³ | |
| <u><i>En la UCIP</i></u> | |
| <i>Defunción</i> | 106 (31,6) |
| <i>Vivo</i> | 229 (68,4) |
| <u><i>Luego del egreso de la UCIP</i></u> | |
| <i>Defunción</i> | 2 (0,6) |
| <i>Vivo</i> | 186 (55,5) |
| <i>Evolución desconocida luego de la UCIP</i> | 41 (12,2) |

¹ Datos analizados sobre el total de pacientes con sepsis grave (315).² Algunos pacientes tuvieron más de una enfermedad concomitante o secuela.³ Datos analizados sobre el total de eventos de sepsis grave (335).⁴ Datos analizados sobre el total de pacientes sobrevivientes egresados de la UCIP (total = 229). \bar{X} : media; M_e : mediana; kg: kilogramo; UCIP: Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos.

TABLA 2. Características clínicas y tratamientos efectuados (número de eventos: 335)

| | Valores en n (%) ¹ |
|--|-------------------------------------|
| Presencia de hipertermia | |
| <i>Sí</i> | 296 (88,4) |
| <i>No</i> | 39 (11,6) |
| PIM 2 | $\bar{X} = 23,6$ (1-93), $M_e = 12$ |
| Presencia de shock | |
| <i>Sí</i> | 277 (82,7) |
| <i>No</i> | 58 (17,3) |
| Presencia de disfunción neurológica | |
| <i>Sí</i> | 69 (20,6) |
| <i>No</i> | 266 (79,4) |
| Presencia de SDRA | |
| <i>Sí</i> | 196 (58,5) |
| <i>No</i> | 139 (41,5) |
| Presencia de disfunción renal | |
| <i>Sí</i> | 56 (16,7) |
| <i>No</i> | 279 (83,3) |
| Presencia de disfunción hematológica | |
| <i>Sí</i> | 103 (30,8) |
| <i>No</i> | 232 (69,2) |
| Presencia de disfunción hepática | |
| <i>Sí</i> | 49 (14,6) |
| <i>No</i> | 286 (85,4) |
| Tipo de fluidos utilizados² | |
| <i>Solución fisiológica</i> | 296 (88,4) |
| <i>Gelatinas</i> | 71 (21,1) |
| <i>Albúmina</i> | 28 (9,0) |
| <i>Plasma</i> | 18 (5,4) |
| <i>Otros</i> | 34 (10,2) |
| <i>No se utilizaron fluidos para expansiones</i> | 4 (1,2) |
| Uso de drogas vasoactivas² | |
| <i>Dopamina</i> | 202 (60,3) |
| <i>Adrenalina</i> | 81 (24,2) |
| <i>Noradrenalina</i> | 72 (21,5) |
| <i>Dobutamina</i> | 59 (17,6) |
| <i>Milrinona</i> | 24 (7,2) |
| <i>Nitroprusiato</i> | 1 (0,3) |
| <i>Nitroglicerina</i> | 4 (1,2) |
| <i>Fenilefrina</i> | 2 (0,6) |
| <i>No se usaron drogas vasoactivas</i> | 54 (16,1) |
| Uso de ARM² | |
| <i>Ventilación convencional</i> | 307 (91,6) |
| <i>Ventilación de alta frecuencia</i> | 3 (1,0) |
| <i>VNI</i> | 3 (1,0) |
| <i>Sin datos</i> | 28 (8,4) |
| Uso de terapias de reemplazo renal² | |
| <i>Diálisis peritoneal</i> | 9 (2,9) |
| <i>Hemodiálisis</i> | 3 (1,0) |
| <i>Hemofiltración</i> | 3 (1,0) |
| <i>Hemodiafiltración</i> | 1 (0,3) |
| <i>No se usaron terapias de reemplazo renal</i> | 322 (96,1) |
| Uso de tratamientos específicos en las 1.^{eras} 72 horas² | |
| <i>Heparina</i> | 1 (0,3) |
| <i>Albúmina</i> | 62 (18,5) |
| <i>Inmunoglobulina</i> | 15 (4,5) |
| <i>Insulina</i> | 21 (6,3) |
| <i>Corticoides en bajas dosis</i> | 57 (17,0) |
| <i>Corticoides en altas dosis</i> | 29 (8,7) |

¹ Datos analizados sobre el total de eventos de sepsis grave (total = 335).² Algunos pacientes recibieron más de una droga, o tipo de fluido, o tipo de ARM, o terapia de reemplazo renal, o tratamiento específico. \bar{X} : media; M_e : mediana; PIM 2: Pediatric Index of Mortality 2; SDRA: síndrome de dificultad respiratoria aguda; ARM: asistencia respiratoria mecánica; VNI: ventilación no invasiva.

Los pacientes que recibieron más de 60 ml/kg de fluidos tanto en la primera hora como en las seis primeras horas de tratamiento tuvieron una mayor mortalidad. Además, duplicaron la probabilidad de defunción de manera relevante en lo clínico y significativa en lo estadístico (OR: 1,9; IC 95 %: 1,05-3,63; y OR: 1,8; IC 95 %: 1,10-3,06, respectivamente). (Véase la Tabla 4).

En el análisis multivariado, se incluyeron las siguientes variables: edad, sitio de residencia, estado nutricional, gravedad al ingresar, enfermedad concomitante, presencia de *shock*, presencia de síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), fluidos > 60 ml/kg en la primera hora, uso de drogas vasoactivas, tratamiento de corticoides en bajas dosis. El modelo final de regresión logística multivariado desarrollado con

un modelo parsimonioso es robusto y estable, calibra y discrimina adecuadamente, con un valor del test de Hosmer-Lemeshow de 0,67 y un valor del área bajo la curva (*Receiver Operating Characteristic, ROC*) de 0,76 (Véase el Anexo 4). Éste muestra una asociación independiente, estadísticamente significativa y relevante en cuanto a lo clínico del sitio de residencia, la gravedad al ingresar, la presencia de *shock* y de SDRA con mayor mortalidad a los 28 días. (Véase la Tabla 5).

DISCUSIÓN

En nuestro conocimiento, este es el primer y único trabajo multicéntrico epidemiológico sobre SG pediátrica en las UCIP de la República Argentina, en el cual participaron la mitad de las

TABLA 3. Datos infectológicos (número de eventos: 335)

| | Valores en n (%) ¹ |
|--|-------------------------------|
| Lugar de origen de la infección¹ | |
| <i>Nosocomial</i> | 136 (40,6) |
| <i>Comunidad</i> | 191 (57,0) |
| <i>Se desconoce</i> | 8 (2,4) |
| Identificación del germen¹ | |
| <i>Con identificación</i> | 213 (63,6) |
| <i>Sin identificación</i> | 122 (36,4) |
| Método utilizado para identificar el germen² | |
| <i>Cultivo</i> | 151 (70,9) |
| <i>IgM</i> | 3 (1,4) |
| <i>PCR</i> | 9 (4,2) |
| <i>Otros</i> | 50 (23,5) |
| Germen identificado² | |
| <i>Bacilo Gram -</i> | 69 (32,4) |
| <i>Coco Gram -</i> | 9 (4,2) |
| <i>Coco Gram +</i> | 68 (31,9) |
| <i>Hongos</i> | 4 (1,9) |
| <i>Virus</i> | 45 (21,1) |
| <i>Otros</i> | 18 (8,5) |
| Gérmenes resistentes² | 39 (18,3) |
| <i>Bacilo Gram -, BLEE +</i> | 19 (8,9) |
| <i>Enterococos vancomicina resistentes</i> | 1 (0,5) |
| <i>Estafilococos metililino resistentes</i> | 19 (8,9) |
| Tiempo de administración de la primera dosis de antibiótico¹ | |
| <i>Dentro de los 60 minutos del diagnóstico de SG</i> | 195 (58,2) |
| <i>Luego de los 60 minutos del diagnóstico de SG</i> | 131 (39,1) |
| <i>Sin datos</i> | 9 (2,7) |
| Antibiótico adecuado^{2,3} | |
| <i>No</i> | 25 (11,7) |
| <i>Sí</i> | 140 (65,7) |
| <i>Se desconoce</i> | 48 (22,5) |

¹ Datos analizados sobre el total de eventos de sepsis grave (total = 335).

² Datos analizados sobre el total de gérmenes con identificación (total = 213).

³ Antibiótico utilizado al ingreso del paciente, que coincidió con el antibiograma del germen identificado posteriormente.

IgM: inmunoglobulina M; PCR: proteína C reactiva; Gram -: Gram negativo; Gram +: Gram positivo;

BLEE: betalactamasas de espectro extendido; SG: sepsis grave.

TABLA 4. Asociación entre la presentación clínica o el tratamiento efectuado y la mortalidad (número de eventos: 335)

| Variable | Totales (N: 335) ¹ | Sobrevivientes (N: 229) ² | No sobrevivientes (N: 106) ² | p ³ |
|---|----------------------------------|---|--|----------------|
| PIM (media) | 23,6 (IC 95: 20,7-26,6) | 18,0 (IC 95: 14,9-21,2) | 35,8 (IC 95: 29,8-41,8) | < 0,0001 |
| Estado nutricional, n (%) | | | | |
| Adecuado/desnutrición moderada | 302 (90,1) | 211 (69,9) | 91 (30,1) | |
| Desnutrición grave | 33 (9,9) | 8 (54,5) | 15 (45,5) | 0,07 |
| Procedencia, n (%) | | | | |
| Rural | 48 (14,3) | 21 (43,8) | 27 (56,2) | |
| Urbana | 287 (85,7) | 208 (72,5) | 79 (27,5) | 0,0001 |
| Enfermedad concomitante, n (%) | | | | |
| Sí | 170 (50,7) | 103 (60,6) | 67 (39,4) | |
| No | 165 (49,3) | 126 (76,4) | 39 (23,6) | 0,002 |
| Enfermedad oncológica, n (%) | | | | |
| Sí | 25 (7,5) | 10 (40,0) | 15 (60,0) | |
| No | 310 (92,5) | 219 (70,6) | 91 (29,4) | 0,002 |
| Diagnóstico de SG realizado al ingresar a la UCIP, n (%) | | | | |
| Sí | 181 (54,0) | 121 (66,9) | 60 (33,1) | |
| No | 154 (46,0) | 108 (70,1) | 46 (29,9) | 0,5 |
| Lugar de origen de la SG, n (%) | | | | |
| Nosocomial | 142 (42,4) | 87 (37,9) | 55 (51,9) | |
| Comunidad | 193 (57,6) | 142 (62,1) | 51 (48,1) | 0,02 |
| Shock, n (%) | | | | |
| Sí | 277 (82,7) | 183 (66,1) | 94 (33,9) | |
| No | 58 (17,3) | 46 (79,3) | 12 (20,7) | 0,05 |
| SDRA, n (%) | | | | |
| Sí | 196 (58,5) | 121 (61,7) | 75 (38,3) | |
| No | 139 (41,5) | 108 (77,7) | 31 (22,3) | 0,0002 |
| Tipos de fluidos, n (%) | | | | |
| Albúmina | | | | |
| Sí | 28 (8,3) | 21 (75,0) | 7 (38,9) | |
| No | 307 (91,6) | 208 (67,8) | 99 (32,2) | 0,4 |
| Plasma | | | | |
| Sí | 18 (5,4) | 7 (25,0) | 11 (61,1) | |
| No | 317 (94,6) | 223 (70,0) | 95 (30,0) | 0,006 |
| Fluidos en la 1.era h, n (%) | | | | |
| < 60 ml/kg | 286 (85,4) | 202 (70,6) | 84 (29,4) | |
| > 60 ml/kg | 49 (14,6) | 27 (55,1) | 22 (44,9) | 0,03 |
| Fluidos en las primeras 6 h, n (%) | | | | |
| < 60 ml/kg | 145 (51,8) | 109 (75,1) | 36 (24,8) | |
| > 60 ml/kg | 135 (48,2) | 84 (62,2) | 51 (37,8) | 0,02 |
| Uso de drogas vasoactivas | | | | |
| Sí | 281 (84) | 183 (65,1) | 98 (34,9) | |
| No | 54 (16) | 46 (85,2) | 8 (14,8) | 0,004 |
| Uso de corticoides, n (%) | | | | |
| Corticoides en general | | | | |
| Sí | 86 (25,7) | 48 (55,8) | 38 (44,2) | |
| No | 249 (74,3) | 181 (72,7) | 68 (27,3) | 0,004 |
| Corticoides en bajas dosis | | | | |
| Sí | 57 (17,0) | 32 (56,1) | 25 (43,9) | |
| No | 278 (83,0) | 197 (70,9) | 81 (29,1) | 0,03 |
| Corticoides en altas dosis | | | | |
| Sí | 29 (8,7) | 16 (55,2) | 13 (44,8) | |
| No | 306 (91,3) | 213 (69,6) | 93 (30,4) | 0,11 |

¹ Datos analizados sobre el total de eventos de sepsis grave (total = 335).² Datos analizados sobre el total de sobrevivientes a los eventos de sepsis grave (total = 229) y el total de no sobrevivientes a los eventos de sepsis grave (total = 106).³ p calculada del porcentaje de no sobrevivientes de las variables señaladas.

PIM: Pediatric Index of Mortality; SG: sepsis grave; SDRA: síndrome de dificultad respiratoria aguda; ml/kg: mililitros por kilogramo; IC: intervalo de confianza.

UCIP existentes en el país en ese momento.

La frecuencia, mayor que las informadas por otros estudios, fue menor que la del subgrupo de UCIP de Sudamérica que participaron del estudio internacional *Sepsis Prevalence, Outcomes, and Therapies* (SPROUT), que fue del 16,3 %.^{6,7}

La mortalidad fue mayor que la reportada por distintos estudios (del 31,6 % vs. el 11 % de UCIP de Sudamérica del SPROUT), aunque coincidió con el 30 % de mortalidad estimado para las naciones en vías de desarrollo por la Iniciativa Global para la Sepsis.^{6,7,11}

La asociación de la procedencia rural con la mayor mortalidad, también observada en otras entidades pediátricas críticas, posiblemente, se haya debido a "...disparidades de las realidades económicas, demográficas y culturales..."¹²⁻¹⁴

El predominio de lactantes y el porcentaje de pacientes con comorbilidades concordaron con publicaciones previas, aunque, a diferencia de otros estudios, en el nuestro, los sobrevivientes duplicaron en edad a los no sobrevivientes.^{2,5-7,12,14-16}

La asociación de mayor mortalidad ante la presencia de *shock* y SDRA también fue reportada por Odetola y cols., y Landry y cols.^{17,18}

Los tratamientos utilizados concordaron con las recomendaciones de las guías de práctica clínica (GPC) de la época, en las que predominaba el uso de cristaloides, dopamina y de ventilación mecánica convencional.^{19,20}

Se observó una menor mortalidad con el uso de dopamina vs. noradrenalina o adrenalina, aunque, posiblemente, solo reflejara la mayor gravedad ante una progresión del tratamiento respecto a los pacientes tratados con drogas diferentes a la dopamina.^{21,22}

Concordando con recientes publicaciones, la

mayor administración de fluidos en la primera hora y en las primeras seis horas se asoció a mayor número de defunciones; sin embargo, esto no se observó en nuestro análisis multivariado al ajustarlo por gravedad, entre otras variables predictoras del modelo final.²³⁻²⁷

Vale aclarar, con respecto a la asociación entre las drogas vasoactivas y la administración de fluidos en las primeras horas con la mortalidad, que este estudio no estuvo diseñado, inicialmente, para identificar potenciales variables predictoras.

El predominio de cocos Gram (+) y de bacilos Gram (-) entre los gérmenes rescatados puede haberse debido a lo señalado por Irvin y cols., quienes refirieron un cambio del perfil etiológico de la SG luego de la introducción de las vacunas contra el neumococo, el *Haemophilus influenzae* y el meningococo.²⁸

La mayor mortalidad asociada a la administración de antibióticos luego de la primera hora fue señalada por Weiss y cols.²⁹ En nuestro estudio, el 40 % de los pacientes recibieron la primera dosis de antibióticos luego de dicho tiempo y no se observaron diferencias en la mortalidad entre el grupo que los recibió antes y quienes lo hicieron después ($p = 0,15$).

Las secuelas (respiratorias, neurológicas, renales) al egresar de la UCIP fueron levemente inferiores a las informadas por Weiss y cols. (el 37 % vs. el 45 %).⁵

Es pertinente realizar algunos comentarios sobre el estudio epidemiológico de sepsis grave pediátrica en la República Argentina. Si bien pasaron 10 años desde su realización, debido al volumen de datos observados y de UCIP participantes, es importante para establecer pautas de diagnóstico y tratamiento sobre SG en el país.

TABLA 5. Análisis multivariado

| Variable | OR | IC 95 % | p |
|--------------|------|-----------|----------|
| PIM 2 | 1,02 | 1,01-1,03 | < 0,0001 |
| Ámbito rural | 3,34 | 1,70-6,57 | < 0,001 |
| SDRA | 2,56 | 1,49-4,40 | < 0,001 |
| <i>Shock</i> | 2,24 | 1,07-4,70 | 0,032 |

OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza; PIM: Pediatric Index of Mortality; SDRA: síndrome de dificultad respiratoria aguda.

La prevalencia y la elevada mortalidad señalan la importancia de la entidad en Argentina, donde una UCIP de más de 10 camas tiene la posibilidad de tratar, al menos, a un paciente con SG cada día del año.⁵

Ruth y cols., utilizando la *Clasificación Internacional de Enfermedades, 9ª Revisión (C.I.E. 9)* con el criterio modificado de Angus para UCIP, informaron una mortalidad del 26,4%.⁶ Nuestros datos pueden estar más acordes con esta cifra y podrían reflejar los inconvenientes del sistema de salud de Argentina.

Han y Carcillo remarcaron que el reconocimiento temprano y la reanimación agresiva de *shock* pediátrico-neonatal por médicos no especialistas salvaba vidas.³⁰ En nuestro estudio, el 80 % de los pacientes provinieron de fuera de las UCIP, lo que hizo necesario ampliar la capacitación en SG al personal que trabajaba fuera de estas.

Cuando se realizó el estudio, el paradigma del tratamiento preconizaba una resucitación inicial con fluidos agresiva.^{19,20,30,31} Nuestros datos iniciales, al contradecir el paradigma reinante, provocaron cautela en su difusión por parte de los investigadores atento a la posibilidad de algún sesgo que podría invalidarlos, cuestión descartada en los análisis posteriores. Si bien, en el análisis multivariado, este dato perdió relevancia, se observó una tendencia a mayor mortalidad en el grupo que recibió más de 60 ml/kg de fluidos en la primera hora y en las primeras 6 horas, con un incremento del doble de la mortalidad en este grupo.

Trabajos aparecidos en años posteriores cuestionaron dicho paradigma.²³ Van Paridon y cols., informaron la asociación entre los volúmenes elevados de fluidos en los niños con SG y el mayor tiempo de ventilación mecánica y de estadía en la UCIP.³²

Recientes GPC sugieren la necesidad de evaluar de modo adecuado la mayor administración de fluidos e infundir antibióticos y drogas vasoactivas más temprano.³³

A pesar del carácter esencialmente descriptivo del trabajo, posibilitó analizar la SG en un grupo importante de UCIP de la República Argentina. Este tipo de estudios permite mejorar la calidad de atención de los pacientes, suministrar información para mejorar su atención y facilitar la toma de decisiones en salud basadas en datos nacionales.

CONCLUSIONES

1. La SG pediátrica es una entidad frecuente en Argentina (el 13 % de los ingresos a las UCIP), con una mortalidad del 31 %.
2. Los pacientes fueron predominantemente lactantes (mediana de edad: 8 meses), con comorbilidad previa (el 50 %), de áreas urbanas (el 85 %), eutróficos (el 71 %) y provenientes de fuera de las UCIP (el 80 %).
3. El 40 % de los pacientes recibieron antibióticos luego de la hora de ingreso a la UCIP.
4. La procedencia del área rural, la presencia de *shock*, de SRDA, ajustados por gravedad (estimada por el Pediatric Index of Mortality 2 –PIM 2–), se asociaron a mayor mortalidad en el modelo multivariado. ■

COLABORADORES

Otros miembros del Grupo de Investigación Clínica y Epidemiológica en Terapia Intensiva Pediátrica:

- Dra. Gladys Abreo de Almirón, Hospital Pediátrico "Juan Pablo II", Corrientes.
- Dr. José Federico Adén, Hospital de Niños "Dr. Héctor Quintana", San Salvador de Jujuy, Jujuy.
- Dr. José Luis Aguilar, Hospital de Niños "Dr. Héctor Quintana", San Salvador de Jujuy, Jujuy.
- Dra. Lidia Albano, Hospital Nacional Profesor Alejandro Posadas, Haedo, provincia de Buenos Aires.
- Dra. Pilar Arias, Hospital General de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez", Buenos Aires.
- Dr. Roberto Ariel, Hospital Materno Infantil "San Roque", Paraná, Entre Ríos.
- Dr. Ariel Aruj, Hospital Italiano de San Justo, San Justo, provincia de Buenos Aires.
- Dr. Santiago Ayala Torales, Hospital Municipal Materno Infantil de San Isidro "Dr. Carlos Gianantonio", San Isidro, provincia de Buenos Aires.
- Dra. Irma Azar, Hospital de Niños de la Santísima Trinidad, Córdoba.
- Dra. Gloria Baggio, Hospital de Niños "Víctor J. Vilela", Rosario, Santa Fe.
- Dr. Martín Balacco, Hospital "Andrés Isola", Puerto Madryn, Chubut.
- Dra. Amparo Baldironi, Hospital Pediátrico del Niño Jesús, Córdoba.
- Dr. Edgardo Banille, Hospital de Niños de la Santísima Trinidad, Córdoba.
- Dra. Margarita Batista, Hospital de Alta Complejidad "Presidente Juan Domingo Perón", Formosa.

- Dra. *Ana Carola Blanco*, Hospital Interzonal General de Agudos “Vicente López y Planes”, General Rodríguez, provincia de Buenos Aires.
- Dr. *Santiago A. Blasón*, Hospital Municipal de Olavarría “Dr. Héctor M. Cura”, Olavarría, provincia de Buenos Aires.
- Dr. *Rodrigo Burgos Pratz*, Hospital de Ushuaia, Tierra del Fuego.
- Dra. *Marisa Cabezas*, Hospital de Niños “Víctor J. Vilela”, Rosario, Santa Fe.
- Dr. *Ariel Cacciamano*, Hospital Infantil de Córdoba, Córdoba.
- Dr. *Daniel Caffarone*, Hospital de Ushuaia, Tierra del Fuego.
- Dr. *Daniel Capra*, Hospital Nacional Profesor Alejandro Posadas, Haedo, provincia de Buenos Aires.
- Dr. *Gustavo Caprotta*, Hospital de Trauma y Emergencias “Dr. Federico Abate”, Malvinas Argentinas, provincia de Buenos Aires.
- Dr. *Gerardo Carrillo*, Hospital Público Descentralizado “Dr. Guillermo Rawson”, San Juan.
- Dra. *Silvia Castellano*, FLENI, Buenos Aires.
- Dra. *Rosana Chiabrando*, Sanatorio Franchin, Buenos Aires.
- Dra. *Sandra Chuchuy*, Hospital de Niños “Niño Jesús de Praga”, Salta.
- Dra. *Karina Andrea Cinquegrani*, Hospital de Alta Complejidad “El Cruce Néstor Carlos Kirchner”, Florencio Varela, provincia de Buenos Aires.
- Dr. *Carmen Colman*, Hospital Pediátrico “Dr. Avelino Castelán”, Resistencia, Chaco.
- Dra. *Analía Constantini*, Hospital Regional de Río Gallegos, Santa Cruz.
- Dra. *Patricia Correa*, Hospital Pediátrico “Dr. Humberto J. Notti”, Mendoza.
- Dra. *Brenda Davidson*, Sanatorio Mitre, Buenos Aires.
- Dr. *Carlos Dávila*, Hospital Provincial “Dr. Eduardo Castro Rendón”, Neuquén.
- Dra. *Elizabeth Beatriz Dávila*, Hospital Pediátrico “Dr. Humberto J. Notti”, Mendoza.
- Dr. *Gustavo Debaisi*, Hospital de Niños “Dr. Pedro de Elizalde”, Buenos Aires.
- Dr. *Juan Díaz*, Hospital Privado de Córdoba, Córdoba.
- Dr. *Santiago Esquivel*, Hospital Interzonal General de Agudos “Vicente López y Planes”, General Rodríguez, provincia de Buenos Aires.
- Dr. *Julio Farías*[†], Hospital General de Niños “Dr. Ricardo Gutiérrez”, Buenos Aires.
- Dr. *Ricardo A. Festino*, Hospital Universitario Austral, Pilar, provincia de Buenos Aires.
- Dr. *Tomas Fiori Bimbi*, Servicio de Neonatología y Pediatría (SENYP) - Centro Integral de Atención Pediátrica (CIAP), San Miguel de Tucumán, Tucumán.
- Dr. *Hugo Fleitas*, Hospital Interzonal General de Agudos “Dr. Abraham Piñeyro”, Junín, provincia de Buenos Aires.
- Dra. *Doris Elisa Flores*, Hospital Público Materno Infantil, Salta.
- Dr. *Gabriel Frey*, Sanatorio Aconcagua, Córdoba.
- Dr. *Mauro Daniel Juan García*, UCI 45, Hospital Nacional de Pediatría “Prof. Dr. Juan P. Garrahan”, Buenos Aires.
- Dr. *Cristian García Roig*, Sanatorio Mater Dei, Buenos Aires.
- Dr. *Julio César Gómez*, Hospital Provincial de Rosario, Rosario, Santa Fe.
- Dra. *María Paula González*, Hospital Público Materno Infantil, Salta.
- Dr. *Oswaldo Rubén González Carrillo*, Hospital de Niños “Dr. Orlando Alassia”, Santa Fe.
- Dra. *Elena Guaita*, Hospital de Niños “Dr. Pedro de Elizalde”, Buenos Aires.
- Dra. *Karina Guiamet*, Hospital Italiano de La Plata, La Plata, provincia de Buenos Aires.
- Dra. *María Griselda Gutiérrez*, Sanatorio de Niños de Rosario, Rosario, Santa Fe.
- Dr. *Marcelo Itharte*, Hospital Materno Infantil “San Roque”, Paraná, Entre Ríos.
- Dra. *Eugenia Kenny*, FLENI, Buenos Aires.
- Dra. *In Ja Ko*, Hospital General de Niños “Dr. Ricardo Gutiérrez”, Buenos Aires.
- Dr. *Federico Laffaye*, Hospital Provincial “Dr. Eduardo Castro Rendón”, Neuquén.
- Dr. *Oscar Lazzuri*, Clínica Sucre, Córdoba.
- Dr. *Andrés Little*, Hospital Zonal “Dr. Ramón Carrillo”, Bariloche, Río Negro.
- Dr. *Ricardo Magliola*, UCI 35, Hospital Nacional de Pediatría “Prof. Dr. Juan P. Garrahan”, Buenos Aires.
- Dra. *Aurora Luján*, Sanatorio Aconcagua, Córdoba.
- Dr. *Claudio Manara*, UCI 35, Hospital Nacional de Pediatría “Prof. Dr. Juan P. Garrahan”, Buenos Aires.
- Dra. *Mariela Manrique*, Hospital Público Descentralizado “Dr. Guillermo Rawson”, San Juan.
- Dr. *Eduardo Mari*, Hospital del Niño de San Justo, San Justo, provincia de Buenos Aires.
- Dr. *Cristian Martínez*, Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad de Buenos Aires.
- Dr. *Ezequiel Martínez del Valle*, Hospital Universitario Austral, Pilar, provincia de Buenos Aires.

- Dra. *María Silvia Maurizio Dama*, Nuevo Hospital Río Cuarto, Río Cuarto, Córdoba.
- Dr. *Pablo Mince*, Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad de Buenos Aires.
- Dra. *María José Montes*, Hospital de Niños de la Santísima Trinidad, Córdoba.
- Dr. *Ezequiel Monteverde*, Sanatorio Mater Dei, Buenos Aires.
- Dra. *Silvina Morales*, Hospital de Trauma y Emergencias “Dr. Federico Abate”, Malvinas Argentinas, provincia de Buenos Aires.
- Dr. *Ernesto Moreno*, Hospital de Alta Complejidad “Presidente Juan Domingo Perón”, Formosa.
- Dra. *Marta Juana Mosciaro*, Hospital Pediátrico “Dr. Humberto J. Notti”, Mendoza.
- Dr. *Eduardo Motto*, UCI 44, Hospital Nacional de Pediatría “Prof. Dr. Juan P. Garrahan”, Buenos Aires.
- Dra. *Ivonne Name*, Sanatorio Mitre, Buenos Aires.
- Dr. *Mauro Nieto*, Hospital Regional de Río Gallegos, Santa Cruz.
- Dr. *Gabriel Nievas*, Nuevo Hospital Río Cuarto, Río Cuarto, Córdoba.
- Dra. *Noemí Olivello White*, Hospital Pediátrico “Juan Pablo II”, Corrientes.
- Dra. *Valeria Oviedo*, Hospital Provincial de Rosario, Rosario, Santa Fe.
- Dr. *Rodolfo Pacce*, Hospital de Niños “Dr. Orlando Alassia”, Santa Fe.
- Dra. *Gladys Aurora Palacio*, Hospital General de Niños “Dr. Ricardo Gutiérrez”, Buenos Aires.
- Dra. *Gabriela Parma*, Hospital Alemán, Buenos Aires.
- Dr. *Gabriel Paz*, Clínica del Sol, Córdoba.
- Dra. *Claudia Pedraza*, Servicio de Cirugía Cardiovascular, Hospital de Niños Interzonal de Agudos Especializado en Pediatría “Superiora Sor María Ludovica”, La Plata, provincia de Buenos Aires.
- Dr. *Matías Penazzi*, Hospital del Niño de San Justo, San Justo, provincia de Buenos Aires.
- Dra. *Susana Pérez*, Hospital Provincial “Lucio Molas”, Santa Rosa, La Pampa.
- Dr. *Pedro Portero*, Hospital Interzonal General de Agudos “Dr. Abraham Piñeyro”, Junín, provincia de Buenos Aires.
- Dra. *Melina Rabino*, Hospital de Niños Interzonal de Agudos Especializado en Pediatría “Superiora Sor María Ludovica”, La Plata, provincia de Buenos Aires.
- Dra. *María Elena Ratto*, Hospital de Niños Interzonal de Agudos Especializado en Pediatría “Superiora Sor María Ludovica”, La Plata, provincia de Buenos Aires.
- Dra. *Norma Raúl*, Hospital Italiano de La Plata, La Plata, provincia de Buenos Aires.
- Dr. *Oscar Recupero*, Hospital de Niños Interzonal de Agudos Especializado en Pediatría “Superiora Sor María Ludovica”, La Plata, provincia de Buenos Aires.
- Dr. *Edgardo Rodríguez*, FLENI, Buenos Aires.
- Dr. *Daniel Rodríguez*, Hospital “Andrés Isola”, Puerto Madryn, Chubut.
- Dr. *Marcelo A. Rojo*, Hospital Municipal de Olavarría “Dr. Héctor M. Cura”, Olavarría, provincia de Buenos Aires.
- Dra. *Graciela Romero*, Hospital de Niños “Eva Perón”, San Fernando del Valle de Catamarca, Catamarca.
- Dr. *Walter Rúa*, Hospital de Niños “Niño Jesús de Praga”, Salta.
- Dra. *Gladys Saa*, Fundación Favalaro, Buenos Aires.
- Dr. *Rafael Sánchez Bocco*, Hospital Pediátrico del Niño Jesús, Córdoba.
- Dr. *Jorge Sasbón*, UCI 45, Hospital Nacional de Pediatría “Prof. Dr. Juan P. Garrahan”, Buenos Aires.
- Dra. *Silvia Sciacaluga*, Sanatorio de Niños de Rosario, Rosario, Santa Fe.
- Dr. *Ricardo Seco*, Hospital de Niños “Eva Perón”, San Fernando del Valle de Catamarca, Catamarca.
- Dra. *Andrea Suppo*, Hospital Zonal “Dr. Adolfo Margara”, Trelew, Chubut.
- Dr. *Lisandro Torre*, Hospital Zonal “Dr. Adolfo Margara”, Trelew, Chubut.
- Dr. *José Torres*, Hospital Privado de Córdoba, Córdoba.
- Dra. *Carina Vega*, Hospital Alemán, Buenos Aires.
- Dra. *Alejandra Vecchi*, Servicio de Cirugía Cardiovascular Hospital de Niños Interzonal de Agudos Especializado en Pediatría “Superiora Sor María Ludovica”, La Plata, provincia de Buenos Aires.
- Dr. *Fabio Veloso*, Hospital Provincial “Lucio Molas”, Santa Rosa, La Pampa.
- Dr. *Gregorio Weller*, UCI 44, Hospital Nacional de Pediatría “Prof. Dr. Juan P. Garrahan”, Buenos Aires.
- Dra. *Alicia Yunis*, Hospital Público Provincial de Pediatría “Dr. Fernando Barreyro”, Posadas, Misiones.

REFERENCIAS

- SAP-UNICEF. Salud Materno-infanto-juvenil 2017 en cifras. [Consulta: 25 de octubre de 2018]. Disponible en: http://www.sap.org.ar/uploads/archivos/files_2017-en-cifras_1505316814.pdf.
- Watson RS, Carcillo JA, Linde-Zwirble WT, Clermont G, et al. The epidemiology of severe sepsis in children in the United States. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003; 167(5):695-701.
- Jaramillo-Bustamante JC, Marín-Agudelo A, Fernández-Laverde M, Bareño-Silva J. Epidemiology of sepsis in pediatric intensive care units: first Colombian multicenter study. *Pediatr Crit Care Med*. 2012; 13(5):501-8.
- Hartman ME, Linde-Zwirble WT, Angus DC, Watson RS. Trends in the epidemiology of pediatric severe sepsis. *Pediatr Crit Care Med*. 2013; 14(7):686-93.
- Weiss S, Fitzgerald JC, Pappachan J, Wheeler D, et al. Global epidemiology of pediatric severe sepsis: the sepsis prevalence, outcomes, and therapies study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015; 191(10):1147-57.
- Ruth A, McCracken CE, Fortenberry JD, Hall M, et al. Pediatric severe sepsis: current trends and outcomes from the Pediatric Health Information Systems database. *Pediatr Crit Care Med*. 2014; 15(9):828-38.
- World Health Organization. Improving the prevention, diagnosis and clinical management of sepsis. 70° World Health Assembly. 29 May 2017. [Consulta: 30 de noviembre de 2017]. Disponible en: http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA70/A70_R7-en.pdf.
- Kissoon N, Reinhart K, Daniels R, Machado MF, et al. Sepsis in Children: Global Implications of the World Health Assembly Resolution on Sepsis. *Pediatr Crit Care Med*. 2017; 18(12):e625-7.
- 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.
- Rufach D, Santos S, Vassallo J, et al. Relevamiento de UCIP en la República Argentina. Presentación Oral en: V Congreso Argentino De Emergencias y Cuidados Críticos Pediátricos; 25-28 de Mayo 2005. Complejo Costa Casino. Corrientes: SAP; 2005.
- Kissoon N, Carcillo JA, Espinosa V, Argent A, et al. World Federation of Pediatric Intensive Care and Critical Care Societies: Global Sepsis Initiative. *Pediatr Crit Care Med*. 2011; 12(5):494-503.
- Liu M, Zhang Q, Lu M, Kwon C, et al. Rural and urban disparity in health services utilization in China. *Med Care*. 2007; 45(8):767-74.
- Romanow R. Buildings on Values: The Future of the Health Care in Canada: final report. Saskatoon: Privy Council; 2002.
- Vila Pérez D, Jordan I, Esteban E, García-Soler P, et al. Prognostic factors in pediatric sepsis study, from the Spanish Society of Pediatric Intensive Care. *Pediatr Infect Dis J*. 2014; 33(2):152-7.
- Balamuth F, Weiss S, Neuman M, Scott H, et al. Pediatric Severe Sepsis in U.S. Children's Hospitals. *Pediatr Crit Care Med*. 2014; 15(9):798-805.
- Monteverde E, Fernández A, Poterala R, Vidal N, et al. Characterization of pediatric patients receiving prolonged mechanical ventilation. *Pediatr Crit Care Med*. 2011; 12(6):e287-91.
- Odetola FA, Gebremariam A, Freed GL. Patient and hospital correlates of clinical outcomes and resource utilization in severe pediatric sepsis. *Pediatrics*. 2007; 119(3):487-94.
- Landry L, Saporiti A, Vasallo J, Jmelnitsky L, et al. Síndrome de disfunción múltiple de órganos secundario a infecciones severas. *Med Infant*. 1994; 1:133-7.
- Carcillo JA, Fields AI; American College of Critical Care Medicine Task Force Committee Members. Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal patients in septic shock. *Crit Care Med*. 2002; 30(6):1365-78.
- Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Intensive Care Med*. 2008; 34(1):17-60.
- Ventura AM, Shieh HH, Bouso A, Góes PF, et al. Double-Blind Prospective Randomized Controlled Trial of Dopamine Versus Epinephrine as First-Line Vasoactive Drugs in Pediatric Septic Shock. *Crit Care Med*. 2015; 43(11):2292-302.
- Ramaswamy KN, Singhi S, Jayashree M, Bansal A, et al. Double-Blind Randomized Clinical Trial Comparing Dopamine and Epinephrine in Pediatric Fluid-Refractory Hypotensive Septic Shock. *Pediatr Crit Care Med*. 2016; 17(11):e502-12.
- Maitland K, Kiguli S, Opoka RO, Engoru C, et al. Mortality after fluid bolus in African children with severe infection. *N Engl J Med*. 2011; 364(26):2483-95.
- Ford N, Hargreaves S, Shanks L. Mortality after fluid bolus in children with shock due to sepsis or severe infection: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2012; 7(8):e43953.
- Opiyo N, Molyneux E, Sinclair D, Garner P, et al. Immediate fluid management of children with severe febrile illness and signs of impaired circulation in low-income settings: A contextualized systematic review. *BMJ Open*. 2014; 4(4):e004934.
- Atkinson SJ, Cvijanovich NZ, Thomas NJ, Allen GL, et al. Corticosteroids and pediatric septic shock outcomes: a risk stratified analysis. *PLoS One*. 2014; 9(11):e112702.
- Funk D, Doucette S, Pisipati A, Dodek P, et al. Low-dose corticosteroid treatment in septic shock: a propensity-matching study. *Crit Care Med*. 2014; 42(11):2333-41.
- Irwin AD, Drew RJ, Marshall P, Nguyen K, et al. Etiology of childhood bacteremia and timely antibiotics administration in the emergency department. *Pediatrics*. 2015; 135(4):635-42.
- Weiss SL, Fitzgerald JC, Balamuth F, Alpern ER, et al. Delayed antimicrobial therapy increases mortality and organ dysfunction duration in pediatric sepsis. *Crit Care Med*. 2014; 42(11):2409-17.
- Han YY, Carcillo JA, Dragotta MA, Bills DM, et al. Early reversal of pediatric-neonatal septic shock by community physicians is associated with improved outcome. *Pediatrics*. 2003; 112(4):793-9.
- Carcillo JA, Davis AL, Zaritsky A. Role of early fluid resuscitation in pediatric septic shock. *JAMA*. 1991; 266(9):1242-5.
- Van Paridon BM, Sheppard C, García Guerra G, Joffe AR; Alberta Sepsis Network. Timing of antibiotics, volume, and vasoactive infusions in children with sepsis admitted to intensive care. *Crit Care*. 2015; 19:293.
- Davis AL, Carcillo JA, Aneja RK, Deymann AJ, et al. American College of Critical Care Medicine Clinical Practice Parameters for Hemodynamic Support of Pediatric and Neonatal Septic Shock. *Crit Care*. 2017; 45(6):1061-93.

ANEXO 1.
Definición operativa de las variables y
explicitación de los factores que se consideraron predictores de mortalidad

Las variables de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS por sus siglas en inglés), sepsis, sepsis grave, *shock* séptico, SDRA en pediatría son acordes a la Conferencia Internacional de Consenso sobre Sepsis Pediátrica.⁹

a. Variables

I. SIRS: proceso inflamatorio no específico que ocurre después de un trauma, de una infección, de quemaduras, de pancreatitis aguda o de operaciones.

El diagnóstico de SIRS requiere la presencia de, al menos, 2 de los siguientes 4 criterios, uno de los cuales debe ser anomalía en la temperatura o recuento leucocitario:

- Temperatura central $> 38,5$ °C o < 36 °C.
- Frecuencia cardíaca (FC) alterada:
 - Taquicardia: FC > 2 DE por encima de la normal para la edad en ausencia de estímulos externos, drogas crónicas, estímulos dolorosos o aumento persistente inexplicable de otra forma durante 30 minutos-4 horas.
 - o, para < 1 año, bradicardia: FC $<$ percentil 10, en ausencia de estímulo vagal, drogas betabloqueantes, cardiopatía congénita o disminución inexplicable durante más de 30 minutos.
- Frecuencia respiratoria > 2 DE por encima de la normal para la edad o ventilación mecánica no relacionada con enfermedad neuromuscular o anestesia general.
- Recuento leucocitario elevado o disminuido para la edad (no secundario a quimioterapia inductora de leucopenia) o > 10 % de neutrófilos inmaduros.

II. Sepsis

SIRS asociada a infección sospechada o probada.

III. Sepsis grave

Sepsis más uno de los siguientes:

- Disfunción cardiovascular o
- SDRA o
- 2 o más disfunciones de otros órganos

IV. Shock séptico

Sepsis y disfunción cardiovascular.

V. SDRA: es una insuficiencia respiratoria grave, debida a edema pulmonar no cardiogénico, causado por el aumento de la permeabilidad de la barrera alvéolo-capilar y secundario a un daño pulmonar agudo.

El diagnóstico de SDRA requiere la presencia de presión arterial de oxígeno (PaO_2) < 200 mmHg, infiltrados pulmonares bilaterales, comienzo agudo, ausencia de falla cardíaca izquierda.

VI. Infección comprobada: identificación objetiva de un patógeno a través de uno o más métodos, que incluyen el cultivo de muestras del paciente, tinción de Gram, tinción tisular, PCR u otros métodos reconocidos.

VII. Infección sospechada: una presentación clínica muy sugerente, con alta probabilidad de infección por clínica, imágenes, laboratorio. Algunos ejemplos incluyen perforación visceral, radiografía de neumonía, petequias, púrpura fulminans o presencia de leucocitos en líquido corporal normalmente estéril.

VIII. Cirugía electiva: cirugía mayor (distinta a la traqueostomía) en las 2 semanas previas al ingreso.

IX. Cirugía de emergencia: cirugía no programada dentro de las 24 h de comienzo de los síntomas.

X. Enfermedades comórbidas: se refiere a condiciones médicas que, razonablemente, pueden durar, al menos, 1 año, a excepción de que ocurra la muerte, y que comprometen varios órganos o un sistema, lo suficiente como para requerir atención médica especializada o la derivación a un centro terciario. (En el anexo 2. Ficha de recolección de datos, en el punto 12, se señalan las diversas condiciones).

XI. Sepsis nosocomial adquirida en la UCIP: fue definida como sepsis identificada a las 48 h o más luego del ingreso a la UCIP.

XII. Sepsis nosocomial adquirida en el hospital: fue definida como sepsis identificada a las 48 h o más luego del ingreso al hospital.

XIII. Drogas vasoactivas: se definen en el anexo 2. Ficha de recolección de datos, en el punto 15.

XIV. Estado nutricional adecuado: indica el antecedente de pérdida de peso menor del 5 % en los últimos 6 meses por anamnesis a los padres, pero datos recientes de recuperación de apetito, sin pérdida visual de grasa subcutánea. (Evaluación global subjetiva).

XV. Desnutrición moderada: indica de un 5 % a un 10 % de pérdida de peso por anamnesis sin su recuperación, baja ingesta dietética y de leve a moderada pérdida de grasa subcutánea. (Evaluación global subjetiva).

XVI. Desnutrición grave: indica una pérdida de peso de más del 10 % con pérdida grave del tejido adiposo subcutáneo y desgaste muscular; la mayoría de las veces, acompañada de edema. (Evaluación global subjetiva).

A los fines del análisis, se dicotomizó la variable en desnutrición grave sí/no considerando ausencia de desnutrición grave las categorías adecuada y desnutrición moderada.

b. Factores considerados predictores de mortalidad en el momento del diseño del estudio, su identificación y jerarquización

La selección de las variables potencialmente asociadas a la evolución de la SG se basó, inicialmente, en lo reportado en la bibliografía sobre el posible impacto de cada una en la mortalidad por sepsis o SG. Un ejemplo fue la demora en la administración de antibióticos, que estuvo descrita como un factor independiente de mala evolución, o la presencia de *shock*.

También se consideraron otras variables reportadas relevantes en estudios de SG en la población general o que tenían alguna plausibilidad clínica o demográfica, tales como la edad, el estado nutricional previo, padecer de una enfermedad crónica al momento del evento, el volumen de expansión administrado en las primeras horas o la presencia de complicaciones en la evolución (SDRA, por ej.).

La lista completa de variables potencialmente predictoras figura en la tabla 4. Asociación entre la presentación clínica o el tratamiento efectuado y la mortalidad.

En el detalle del análisis estadístico, se describe el proceso de identificación y jerarquización de las variables. Se evaluó la asociación entre los posibles factores predictores y el punto final primario (mortalidad a los 28 días) mediante un análisis de regresión logística bi- y multivariado. Se realizó, inicialmente, un análisis bivariado entre cada una de las variables independientes o predictoras (x) seleccionadas con la variable dependiente (y), mortalidad a los 28 días. Se observó si existía asociación en forma individual a través del cambio de coeficientes β crudos y el Wald test para cada una de ellas. El punto de corte para p en esta etapa fue $< 0,1$.

En el análisis multivariado, se incluyeron, en el modelo, las siguientes variables: edad, sitio de residencia, estado nutricional, gravedad al ingresar, enfermedad concomitante, presencia de *shock*, presencia de SDRA, fluidos > 60 ml/kg en la primera hora, uso de drogas vasoactivas, tratamiento de corticoides en bajas dosis, seleccionadas por un valor de $p > 0,10$.

El modelo final de regresión logística multivariado desarrollado con un modelo parsimonioso fue robusto y estable, calibró y discriminó adecuadamente, con un valor del test de Hosmer-Lemeshow de 0,67 y un valor del área bajo la curva (ROC) de 0,76.

ANEXO 2.
Ficha de recolección de datos

1. Número de identificación:

2. Número de evento:

3. Edad: (en meses)

4. Sexo: Masculino
 Femenino

5. Fecha de ingreso al hospital: /
/

6. Fecha de ingreso a la UCI:
/

7. Residencia habitual:

Rural
 Urbana

8. Antecedentes:

Cirugía: Sí No
 Electiva
 Emergencia
 Trauma: Sí No

9. Peso (en gramos):

10. Talla (en centímetros):

11. Estado nutricional

(impresión visual si no ha podido consignar 11 y 12):

Adecuado
 Desnutrición moderada
 Desnutrición grave

12. Enfermedades comórbidas:

En caso de darse más de una afección, deben consignarse todas.

Neuromuscular
 Cardiovascular
 Respiratoria
 Renal
 Gastrointestinal
 Hematológica (no oncológica)
 Inmunológica
 Inmunosupresión extrínseca
 Trasplante
 Cáncer
 Metabólica
 Cromosómica/genética
 Otra enfermedad crónica discapacitante no categorizada
 Ninguna

13. Características clínicas del episodio de sepsis grave en el momento del diagnóstico (según las Tablas 2, 3 y 4):

- **SIRS (2 criterios, 1 de los cuales debe ser alguno de los dos primeros)**

| | Sí | No |
|--|--------------------------|--------------------------|
| Desregulación térmica | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Leucocitosis, leucopenia o > 10 % de neutrófilos inmaduros | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Taquicardia a cualquier edad o bradicardia en < 1 año | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Taquipnea o ARM | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

- **Infección probada:** Sí No

- **Infección sospechada:** Sí No

- **Disfunción de órganos (Tabla 4)**

Cardiovascular

Respiratoria

Neurológica

Hematológica

Renal

Hepática

- **SDRA:** Sí No

| | SÍ | NO |
|---|----|----|
| Pa/Fi < 200 | | |
| Infiltrados bilaterales | | |
| Comienzo agudo | | |
| Ausencia de falla cardíaca izquierda | | |

- **Diagnóstico de sepsis grave:**

En la admisión a la UCIP

En las primeras 24 h

Entre las 24 y las 48 h

> 48 h

14. Gravedad de la enfermedad:

- PIM 2

15. Tratamiento en la UCI (episodio de sepsis grave-shock séptico):

- **Medidas de resucitación durante las 6 primeras horas**

- **Expansiones:**

Solución salina isotónica

Gelatina

Almidón

Albúmina

Plasma

Otra

○ **Cantidad total en la primera hora (en cc/kg):**

✓ Se desconoce:

○ **Cantidad total en las primeras 6 horas (en cc/kg):**

✓ Se desconoce:

○ **Agentes vasoactivos (en las primeras 6 h):**

(Especifique la dosis máxima en $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ solo de los 3 primeros, si la sabe)

Dopamina: $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$

Adrenalina: $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$

Noradrenalina: $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$

Dobutamina

Milrinona

Nitroprusiato

Nitroglicerina

Fenilefrina

Otros:

▪ **Asistencia respiratoria (en las primeras 72 h):**

ARM convencional

Alta frecuencia

No invasiva

▪ **Reemplazo renal (en las primeras 72 h):**

Diálisis peritoneal

Hemodiálisis

Hemofiltración

▪ **Tratamiento específico (en las primeras 72 h):**

Heparina

Albúmina

Gammaglobulina endovenosa

Corticoides en baja dosis (de reemplazo)

Corticoides en alta dosis

Insulina

Otros (especifique):

▪ **Tratamiento general**

○ **Antibióticos:**

Sí

No

Se administró la primera dosis dentro de la primera hora de diagnóstico:

Sí

NO

Se desconoce

16. Evolución del paciente:

▪ **Disfunción de órganos en función de los días de evolución desde el comienzo del episodio**

| Día de evolución | 1 | 3 | 7 | 14 |
|------------------|---|---|---|----|
| Fecha | | | | |
| Cardiovascular | | | | |
| Respiratorio | | | | |
| Neurológico | | | | |
| Hematológico | | | | |
| Renal | | | | |
| Hepático | | | | |

▪ **Fecha de egreso de la UCIP:**

/ /

Vivo Muerto

▪ **¿Egresó del hospital?**

Vivo Muerto Se desconoce

▪ **Permanece en la UCIP a los 28 días de comienzo del episodio:**

Sí No

▪ **La muerte del paciente está relacionada con el episodio de sepsis grave:**

Sí No Se desconoce

▪ **Secuelas del paciente al egresar de la UCIP o a los 28 días:**

- Oxígeno-dependiente: Sí No Se desconoce
- Disfunción neurológica grave: Sí No Se desconoce
- Insuficiencia renal crónica: Sí No Se desconoce
- Se alimenta por sonda: Sí No Se desconoce

17. Características de la infección:

▪ **Origen de la infección**

- Adquirida en la comunidad
- Nosocomial adquirida en la UCI
- Nosocomial adquirida en el hospital
- Se desconoce

▪ **Sitio primario de infección**

- | | |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Respiratorio <input type="checkbox"/> Genitourinario <input type="checkbox"/> Abdominopélvico <input type="checkbox"/> Piel, tejido celular <input type="checkbox"/> Hueso, articulación <input type="checkbox"/> Sistema nervioso central (SNC) | <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Endocarditis <input type="checkbox"/> Por dispositivos <input type="checkbox"/> Bacteriemia primaria <input type="checkbox"/> Otros <input type="checkbox"/> Se desconoce |
|--|--|

Germen

○ **Especifique el nombre:.....**

- Coco Gram +
- Coco Gram –
- Bacilo Gram –
- Virus
- Hongos
- Parásitos
- Otros

○ **Estudio del germen:**

- Cultivo
- PCR
- IgM
- Otros

○ **Lugar hallado:**

- Sangre
- Orina
- Líquido cefalorraquídeo (LCR)
- Lavado broncoalveolar (*bronchoalveolar lavage, BAL*), *mini-BAL*
- Secreciones pulmonares
- Punción de foco
- Líquido pleural
- Dispositivos
- Otros

○ **Resistencia:**

- Estafilococo meticilino resistente
- Enterococo vancomicina resistente
- Bacilos Gram – BLEE +

- Sin recuperación de germen**

ANEXO 3.
Distribución de las Unidades de Cuidados Intensivos Pediátricos participantes



UCIP: Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos.

ANEXO 4.
Área bajo la curva (ROC = 0,76)

