

EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

Toma de decisiones clínicas basadas en las mejores pruebas científicas
www.evidenciasenpediatria.es

Artículos Valorados Críticamente

La estrategia de antibioterapia precoz en niños con sepsis sigue siendo una prioridad

Balado Insunza MN¹, Aparicio Rodrigo M²

¹Servicio de Pediatría. Hospital Álvaro Cunqueiro. Área Sanitaria de Vigo. Pontevedra. España.

²Pediatra. CS Entrevías. Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid. Madrid. España.

Correspondencia: M.^a de las Nieves Balado Insunza: nbalins@gmail.com

Palabras clave en español: antibacterianos; mortalidad hospitalaria; niño; sepsis; servicio de urgencia en hospital; tiempo de internación.

Palabras clave en inglés: antibacterial agents; hospital mortality; child; sepsis; emergency department; length of stay.

Fecha de recepción: 2 de marzo de 2023 • **Fecha de aceptación:** 12 de marzo de 2023

Fecha de publicación del artículo: 22 de marzo de 2023

Evid Pediatr. 2023;19:13.

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Balado Insunza MN. Aparicio Rodrigo M. La estrategia de antibioterapia precoz en niños con sepsis sigue siendo una prioridad. Evid Pediatr. 2023;19:13.

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín de novedades en <http://www.evidenciasenpediatria.es>

Este artículo está disponible en: <http://www.evidenciasenpediatria.es/EnlaceArticulo?ref=2023;19:13>.

©2005-23 • ISSN: 1885-7388

La estrategia de antibioterapia precoz en niños con sepsis sigue siendo una prioridad

Balado Insunza MN¹, Aparicio Rodrigo M²

¹Servicio de Pediatría. Hospital Álvaro Cunqueiro. Área Sanitaria de Vigo. Pontevedra. España.

²Pediatra. CS Entrevías. Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid. Madrid. España.

Correspondencia: M.^a de las Nieves Balado Insunza: nbalins@gmail.com

Artículo original: Khanthasiri S, Kriengsoontornkij W, Monsomboon A, Phongsamart W, Lapphra K, Wittawatmongkol O, et al. Outcomes of Single-Dose Empirical Antibiotic Treatment in Children With Suspected Sepsis Implemented in the Emergency Department. *Pediatr Emerg Care.* 2022;38:426-30.

Resumen

Conclusiones de los autores del estudio: un esquema de uso de antibiótico empírico de dosis única en el servicio de urgencias pediátricas es una estrategia efectiva para reducir el tiempo desde la llegada al hospital hasta el inicio del antibiótico y puede ayudar a mejorar los resultados de la sepsis en los niños, reduciendo la estancia, la duración del tratamiento y los ingresos en la UCI pediátrica.

Comentario de los revisores: en pacientes con sospecha de sepsis sin *shock* clínico, la terapia antimicrobiana debe iniciarse tan pronto como sea posible, pudiendo dejar hasta tres horas para la investigación diagnóstica y evitando el tratamiento antibiótico en procesos infecciosos no bacterianos o no infecciosos.

Palabras clave: antibacterianos; mortalidad hospitalaria; niño; sepsis; servicio de urgencia en hospital; tiempo de internación.

Strategy of early antibiotic therapy in children with sepsis remains a priority

Authors' conclusions: single-dose empiric antibiotic in the pediatric emergency department is an effective strategy to reduce the time from hospital arrival to antibiotic initiation and may help improve sepsis outcomes in children, reducing length of stay, duration of treatment, pediatric ICU admissions, and mortality.

Reviewers' commentary: In patients with suspected sepsis, without clinical shock, antimicrobial therapy should be initiated as soon as possible, allowing up to 3 hours for diagnostic investigation and avoiding antibiotic treatment in non-bacterial infections or in non-infectious processes.

Key words: antibacterial agents; hospital mortality; child; sepsis; emergency department; length of stay.

RESUMEN ESTRUCTURADO

Objetivo: estudiar el impacto en el resultado de sepsis de una estrategia de instauración de antibiótico empírico de dosis única (AEDU) en niños con sospecha de sepsis en el servicio de urgencias (SU) pediátricas.

Diseño: estudio experimental sin aleatorización con control histórico, definiendo un grupo histórico (GC) previo a la intervención AEDU de niños hospitalizados menores de 15 años con diagnóstico de sepsis (según CIE-10: Clasificación Internacional de Enfermedad, décima revisión) de enero a

diciembre de 2017; y grupo experimental (GI) posterior a AEDU de mayo de 2018 a diciembre de 2019.

Emplazamiento: hospital público terciario en Bangkok.

Población de estudio: la AEDU fue implementada en el triaje del SU por personal de enfermería y supervisada en los 15 minutos siguientes por un facultativo. Se incluyeron pacientes con sospecha de sepsis definida como: fiebre y signos vitales con criterios de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), niños con fiebre alta y aspecto tóxico o convulsiones, niños inmunocomprometidos con fiebre o historia

de fiebre. Un total de 635 niños acudieron al SU y 244 recibieron AEDU durante el periodo de estudio. Se excluyeron de la estrategia los niños con síntomas asociados a infecciones víricas, como erupción maculopapular.

Intervención: se administró cefotaxima 100 mg/kg intravenosa en dosis única o meropenem 40 mg/kg intravenoso en inmunodeprimidos o ingreso reciente, dentro de la primera hora tras la llegada al hospital (y después de una extracción de sangre para cultivo bacteriano).

Medición del resultado: como variable principal se recogieron datos de resultado de sepsis en términos de admisión en unidad de cuidados intensivos (UCI) pediátrica y mortalidad; y como variables secundarias, el porcentaje de alta domiciliaria, días de hospitalización, tiempo desde la llegada al hospital hasta el inicio del antibiótico y duración de la antibioterapia.

Resultados principales: entre los niños del GI, 185 (75,8%) fueron hospitalizados, 38 (15,6%) recibieron alta domiciliaria con seguimiento posterior y 21 (8,6%) fueron derivados a otros hospitales. El AEDU prescrito en el SU fue cefotaxima en 64 niños (50,3%) y meropenem en 62 niños (48,8%). La mediana de edad en el GC fue de 20,5 meses frente a GI de 24,0 meses ($p = 0,008$) y la comorbilidad en GC fue de 73% frente a GI de 60,6 ($p = 0,045$); con mayor proporción de pacientes neutropénicos en el GC (37,8% frente a 23,0%; $p = 0,011$). El número de pacientes que recibieron el primer tratamiento antibiótico dentro de las 3 horas aumentó del 42,1% al 85,0% en el GI. En estos pacientes se redujo la duración total del tratamiento (5 frente a 7 días; $p = 0,001$) y la duración de la estancia hospitalaria (7 frente a 10 días; $p < 0,001$). Así mismo, tras AEDU se observó una tendencia a menor de admisiones en UCI (23,8% frente a 13,4%; $p = 0,036$), tratamiento inotrópico (13,5% frente a 5,5%; $p = 0,033$) y disfunción orgánica (15,1% frente a 7,1%; $p = 0,047$), pero sin significación estadística. No se encontraron diferencias en mortalidad entre grupos (2,4% vs. 2,4%). En el análisis multivariado, estar en el GI fue el único factor asociado con un menor ingreso en la UCI o muerte (OR ajustado 0,384 [CI 95%: 0,180 a 0,822]; $p = 0,014$), pero no la antibioterapia precoz.

Conclusión: la implementación de AEDU en el SU redujo el tiempo de inicio de antibioterapia y mejoró los resultados de la sepsis, en cuanto a la duración total del tratamiento y la duración de la estancia hospitalaria.

Conflicto de intereses: los autores declaran explícitamente que no existe conflicto de interés.

Fuente de financiación: no existe.

COMENTARIO CRÍTICO

Justificación: la Campaña para Sobrevivir a la Sepsis^{1,2} recomienda la administración de antibióticos inmediatos para todos los pacientes con *shock* séptico, idealmente dentro de la primera hora de reconocimiento. Los pacientes sin signos clínicos de *shock* suponen un desafío adicional por la necesidad de discriminar una sepsis verdadera, dejando hasta tres horas para la investigación diagnóstica y evitando el riesgo de promover el uso excesivo de antibióticos y los daños asociados a los mismos. El estudio realizado por Kanthathasiri S et al. trata un tema con datos publicados poco consistentes hasta la fecha y analiza los resultados de la AEDU en términos de resultados de sepsis (ingreso en UCI, mortalidad, morbilidad, estancia hospitalaria y duración de la terapia antibiótica).

Validez o rigor científico: el estudio se centra en un tema definido¹, con dos cohortes representativas de la población con seguimiento similar y una adherencia de la estrategia del 91,4%. Pero las cohortes no son coetáneas y el análisis del GC fue retrospectivo, lo que puede invalidar la exposición y el efecto de la estrategia AEDU. Además, existen diferencias entre los grupos en la localización de la infección: en el GC hubo 11 infecciones del sistema nervioso central y en el GI solo una ($p = 0,003$). Esto podría justificar las diferencias en estancia hospitalaria y la duración de AB entre ambos grupos, pues este factor no está incluido en el análisis multivariante. En este análisis sí incluyen otras diferencias encontradas entre los grupos, como la edad del paciente, la situación de inmunidad, la presencia de comorbilidad, el tiempo y el lugar de administración de la dosis de antibiótico. La selección incluye niños sin sepsis (11,9%), ya que individuos que presenten fiebre alta o signos de SIRS o convulsiones pueden recibir antibioterapia precozmente con un diagnóstico de enfermedad vírica en las siguientes tres horas y condicionar los resultados de sepsis. A la hora de valorar el efecto de la intervención, se asocia el ingreso en UCI con la mortalidad, hecho que no parece adecuado al haber demostrado en el análisis univariante que la AEDU no disminuye la mortalidad.

Importancia clínica: este estudio de una población con sospecha clínica y analítica de sepsis muestra una disminución del riesgo de ingreso en UCI tras la AEDU con una reducción absoluta de riesgo (RAR): 11,2% (CI 95: 1,5 a 20,9) y un número de impacto en expuestos a la estrategia (NIEP): 8,9; es decir, de cada 9 niños con AEDU se previene un ingreso en UCI*. Dadas las deficiencias metodológicas comentadas en el apartado previo y que no se encontró reducción de la mortalidad, las diferencias encontradas en el análisis multivariante podrían deberse a otros factores diferentes a la administración precoz de antibiótico.

En los pacientes a los que se administró el AB dentro de las 3 horas de llegada al SU, se redujo en dos días la duración total

* Dato calculado por los autores³.

del tratamiento AB y tres días la duración de la estancia hospitalaria. Estos resultados de sepsis sugieren que la estrategia AEDU podría ser una medida clínica relevante en la toma de decisiones, pero se necesitarían más estudios para confirmarlo.

Recientes estudios indican que cuanto más tiempo transcurre en el inicio de la terapia antimicrobiana en sepsis, mayor es la mortalidad, alcanzando significación cuando los antimicrobianos se administraron tras 3 horas en comparación con menos de 3 horas⁴. Los resultados de sepsis en cuanto a morbilidad en niños pueden mejorarse con el uso de atención protocolizada⁵ como la estrategia AEDU, reducir ingresos en UCI, así como la duración del tratamiento antibiótico y la estancia hospitalaria. Esta administración precoz de AB (<3 horas) podría incluir a pacientes con infecciones víricas que no necesitaran este tratamiento, con el consecuente riesgo de resistencias. Al hablar de una enfermedad tan grave como la sepsis, los beneficios del tratamiento serían superiores a los riesgos de resistencia, aunque sería prudente confirmar los beneficios de esta práctica.

Aplicabilidad en la práctica clínica: la implementación de la estrategia AEDU en SU en niños con sospecha de sepsis parece mejorar los resultados de sepsis en cuanto a la reducción de ingresos en UCI, así como la duración del tratamiento antibiótico y de estancia hospitalaria. Actualmente se recomiendan los antibióticos inmediatos (<1 hora) para pacientes con *shock séptico*¹. Con base en la evidencia disponible y a los resultados de este artículo, en pacientes con sospecha de sepsis sin *shock* clínico la terapia antimicrobiana debe iniciarse tan pronto como sea posible, pudiendo dejar posiblemente hasta 3 horas para la investigación diagnóstica adecuada y evitando el tratamiento antibiótico innecesario en procesos infecciosos no bacterianos o no infecciosos. Los resultados

de este estudio refuerzan lo ya conocido. No obstante, son necesarios estudios que diferencien pacientes con sospecha de sepsis sin *shock* para establecer una recomendación fuerte de esta práctica, con alto grado de evidencia.

Conflicto de intereses de los autores del comentario: no existe.

BIBLIOGRAFÍA

1. Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, Agus MSD, Flori HR, Inwald DP, et al. Surviving sepsis campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children. *Int Car Med*. 2020;46: 10-67.
2. Weinberger J, Rhee C, Klompas M. A critical analysis of the literature on time-to-antibiotics in suspected sepsis. *J Inf Dis*. 2020;222: S110-8.
3. Calcupedev. Herramienta de cálculo epidemiológico en pediatría. E. Ortega Páez. Comité de Pediatría Basada en la Evidencia de la AEP. 2019 [en línea] [consultado el 21/03/2023]. Disponible en www.aepap.org/calculadora-estudios-pbe/
4. Rothrock SG, Cassidy DD, Barneck M, Schinkel M, Guetschow B, Myburgh C, et al. Outcome of immediate versus early antibiotics in severe sepsis and septic shock: a systematic review and meta-analysis. *Ann Emerg Med*. 2020;76: 427-41. <https://link>
5. Balamuth F, Weiss SL, Fitzgerald JC, Hayes K, Centkowski S, Chilutti M, et al. Protocolized treatment is associated with decreased organ dysfunction in pediatric severe sepsis. *Ped Crit Car Med*. 2016;17:817-22.