

Incidencia estimada y análisis de la sepsis en un área de Valencia

R. Bou Monterde, J. Alfonso Diego, S. Ferrando Monleón, L. Sánchez-Villanueva Bracho, A. Aguilar Escriva y P. Ramos Reig

Grupo de Enfermedades Infecciosas/Pediatría. Hospital de La Ribera. Alzira. Valencia. España.

Objetivos

Estudiar la incidencia de sepsis en un área de Valencia, conocer las características de los casos y evaluar su evolución a corto plazo.

Pacientes y métodos

Se desarrolló un programa de vigilancia epidemiológica activo para determinar la incidencia de sepsis y conocer sus características. Se consideró caso todo paciente que acudió al Hospital de La Ribera desde enero de 1999 a diciembre de 2004. Se calculó la densidad de incidencia y se realizó un análisis de regresión logística.

Resultados

La densidad de incidencia fue 60,9 por 100.000 persona-años. La mayor incidencia se observó en los menores de un año (1.138 por 100.000 persona-años). El 14,4% de los casos correspondieron a infecciones nosocomiales. Los microorganismos aislados más frecuentemente fueron *Escherichia coli*, *Streptococcus pneumoniae* y *Neisseria meningitidis*. La sepsis no documentada microbiológicamente correspondió al 32% de los casos. La letalidad fue del 1,3%. Se trasladaron a una unidad de cuidados intensivos (UCI) 17 casos (11,1%). Los casos de meningitis tuvieron 14 veces más probabilidades de ser trasladados a una UCI que los casos cuyo foco de la infección tuvo otra localización, independientemente de la edad y de las características microbiológicas (*odds ratio*: 13,9; intervalo de confianza del 95%: 2,6-75,3; $p = 0,002$).

Conclusiones

La sepsis en pediatría tiene una incidencia elevada. La sepsis clínica representó un porcentaje importante de los casos. El principal factor asociado al traslado de los pacientes a la UCI fue la sepsis con origen en el sistema nervioso central.

Palabras clave:

Epidemiología. Incidencia. Sepsis. Pediatría.

ESTIMATION OF INCIDENCE AND ANALYSIS OF SEPSIS IN AN AREA OF VALENCIA (SPAIN)

Objectives

To study the incidence of sepsis in an area of Valencia, as well as its characteristics, and to evaluate short-term outcomes.

Patients and methods

An active surveillance program was carried out to determine the incidence and characteristics of sepsis. All patients attending the Hospital de La Ribera from January 1999 to December 2004 were included. Incidence rates were calculated and logistic regression analysis was performed.

Results

The incidence rate was 60.9 per 100,000 person-years. The incidence was highest among children younger than 1 year (1,138 per 100,000 person-years). A total of 14.4% of cases were nosocomial infections. The most common microorganisms found were *Escherichia coli*, *Streptococcus pneumoniae* and *Neisseria meningitidis*. Microbiologically undocumented sepsis accounted for 32% of the cases. The case-fatality rate was 1.3%. Seventeen patients (11.1%) were transferred to an intensive care unit (ICU). The risk of being transferred to an ICU was 14 times higher in patients with meningitis than in those with other sources of infection, independently of age and microbiological characteristics (OR 13.9, 95% CI 2.6-75.3, $P = 0.002$).

Conclusions

The incidence rate of sepsis is high in the pediatric age group. Clinical sepsis represented an important percentage of pediatric sepsis in our center. The main factor associated with patient transfer to the ICU was the central nervous system as the source of sepsis.

Key words:

Epidemiology. Incidence. Sepsis. Pediatrics.

Correspondencia: Dr. R. Bou Monterde.
Hospital de La Ribera.
Ctra. de Corbera, km. 1, 46600 Alzira. Valencia. España.
Correo electrónico: Rbou@Hospital-Ribera.com

Recibido en julio de 2006.

Aceptado para su publicación en marzo de 2007.

INTRODUCCIÓN

En 1992, la Conferencia Internacional de Consenso del American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine definió sepsis como un síndrome inflamatorio sistémico (SIRS) en respuesta a una infección¹. Posteriormente, se adaptó esta definición a la edad pediátrica²⁻⁶. En el año 2001 se modificó la definición publicada para adultos con criterios específicos para cada grupo etario⁷.

Los estudios poblacionales sobre sepsis realizados hasta la fecha han mostrado que la incidencia de esta enfermedad ha aumentado en los últimos años, como resultado de mejoras en la supervivencia de los pacientes con factores de riesgo^{4,6,11-14,23}. La sepsis afecta a todos los grupos de edad, pero su incidencia es especialmente elevada en los niños menores de 2 años^{3,4,10,21,23}. Sin embargo, la información sobre sepsis en la población pediátrica es limitada y las estimaciones publicadas se realizan a partir de las codificaciones de los diagnósticos de alta. Así mismo, la información que existe sobre la incidencia de sepsis en pacientes que no requieren ingreso en unidades de cuidados intensivos (UCI) es escasa. Los estudios que se han publicado en nuestro país han incidido sólo en bacteriemias o sepsis neonatal^{5,16,18}.

La mortalidad asociada a la sepsis en pediatría ha disminuido pero aun así sigue siendo una causa de muerte importante, afectando sobre todo a los lactantes^{2-4,6,9,10,12,14,16,21-23}.

El objetivo de este estudio es investigar la incidencia de sepsis, describir las características demográficas, clínicas y microbiológicas de los pacientes y estudiar su evolución a corto plazo (traslado a hospital de tercer nivel y/o muerte).

PACIENTES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo longitudinal prospectivo en el Hospital de La Ribera, centro de referencia del Departamento 11 de Salud de la Comunidad Valenciana. El hospital cubre una población de 234.328 habitantes (censo de 2001) con una media de 1.390 ingresos y 13.380 visitas a urgencias por año. El servicio de pediatría tiene 23 camas (incluyendo cirugía pediátrica) y una unidad de cuidados con alta dependencia o nivel II-B con 8 cunas y 4 incubadoras²⁰. No dispone de cuidados intensivos pediátricos ni neonatales.

Se consideró caso a todo paciente que acudió al hospital durante el período de enero de 1999 a diciembre de 2004, presentando un SIRS debido a una infección, confirmada o no microbiológicamente. La definición de SIRS incluyó dos o más de los siguientes: *a*) temperatura > 38,5 °C o < 36 °C; *b*) frecuencia cardíaca > 2 DE (desviación estándar) por encima de lo normal no atribuible a otra causa; *c*) frecuencia respiratoria > 2 DE por encima de lo normal; *d*) recuento leucocitario aumentado o disminuido para la edad o > 10% formas inmaduras. Al menos uno de ellos debe ser alteración de la temperatura o

del recuento leucocitario. Para la sepsis neonatal se consideraron además los criterios publicados por otros autores^{9,11,21,22}. Se definió infección nosocomial la detectada en las 72 h posteriores al ingreso en nuestro centro.

Los casos se detectaron mediante un programa de vigilancia activa y continua, revisando la historia clínica informatizada (resultados de laboratorio, constantes vitales y evolución clínica). Los datos se completaron al mes del alta de cada paciente. Se estudiaron las variables edad, sexo, enfermedad de base (diabetes mellitus, enfermedad renal crónica, enfermedad hepática crónica), fecha de ingreso, fecha de alta, foco de la infección, tipo de infección (nosocomial o comunitaria), datos microbiológicos, y evolución (muerte y/o traslado a hospital de tercer nivel).

Los hemocultivos se procesaron utilizando el sistema BacT/ALERT (BioMérieux, Inc., Durham, N.C.) y el resto de muestras según técnicas estándar. Los microorganismos se identificaron mediante MicroScan WalkAway System (Dade Behring Inc., MicroScan inc., West Sacramento) y otros procedimientos habituales²³. Se consideró contaminación los aislamientos en sangre como *Corynebacterium* spp., *Bacillus* spp., y *Propionibacterium* spp. Otros microorganismos como *Streptococcus* del grupo *viridans*, enterococos, y *Staphylococcus* coagulasa-negativos se consideraron patógenos si el paciente presentaba clínica relevante¹⁹.

Se calculó la densidad de incidencia global y estratificada (DI). Para analizar la asociación entre el traslado de los pacientes y las variables de estudio, se realizó un análisis bivariante y se calculó la *odds ratio* (OR) ajustada mediante análisis multivariante. Los intervalos de confianza (IC) para las estimaciones de la DI y de la letalidad se calcularon utilizando las distribuciones de Poisson y binomial, respectivamente. El nivel de significación estadística se estableció en 0,05. El análisis estadístico se realizó con los programas SPSS (SPSS, Inc. Chicago, IL) en entorno Windows (Microsoft Corp., Redmond, WA) y STATA software versión 6.0 (Stata, College Station, TX).

RESULTADOS

Se identificaron 153 casos durante el período de estudio. La media de edad de los pacientes fue 2,2 años (mediana 0,5; rango 0-18). La incidencia más elevada se observó en el grupo de lactantes (1.138 por 100.000 persona-años; IC 95%: 915,1-1.399), disminuyendo al aumentar la edad (tabla 1).

De los 153 pacientes, 68 fueron del sexo femenino. La razón masculino/femenino fue 1,2 y 1,4 en lactantes. En la mayoría de los casos la sepsis fue sin foco (DI: 25,5; IC 95%: 19,6-32,5) seguida del foco respiratorio (DI: 13,9; IC 95%: 9,4-18,9) (tabla 1; fig. 1).

En los lactantes, el origen más frecuente fue primario o sin foco y urinario, siendo los menores de 3 meses los que presentaron los mayores porcentajes, 62,5 y 15,3%,

TABLA 1. Características de los pacientes

	N.º total de casos			Casos trasladados a UCI		
	Número	DI ^a	IC 95 %	Número	DI ^a	IC 95 %
Sexo ^b						
Masculino	85	67,0	53,5-82,8	12	9,4	4,9-16,5
Femenino	68	54,7	42,5-69,4	5	4,0	1,3-9,4
Grupo de edad (años) ^b						
0-1	90	1.138	915,1-1.399	12	151,7	78,4-265,1
2-10	49	41,2	30,5-54,5	5	4,2	1,4-9,8
10-18	14	11,2	6,1-19,0	0	–	–
Enfermedad de base ^c						
Sí	3	1,2	0,2-3,5	0	–	–
No	150	59,7	50,5-70,1	17	6,7	3,9-10,8
Foco de la infección						
SNC	14	5,6	3,0-9,3	7	2,8	1,1-5,7
Respiratorio	35	13,9	9,4-18,9	2	0,8	0,1-2,9
Urinario	18	7,1	4,2-11,3	0	–	–
Primario	64	25,5	19,6-32,5	6	2,4	0,8-5,2
Otros ^d	22	8,7	5,5-13,2	2	0,8	0,1-2,9
Total	153	60,9	51,6-71,4	17	6,7	3,9-10,8

^aDI: casos por 100.000 personas/año.

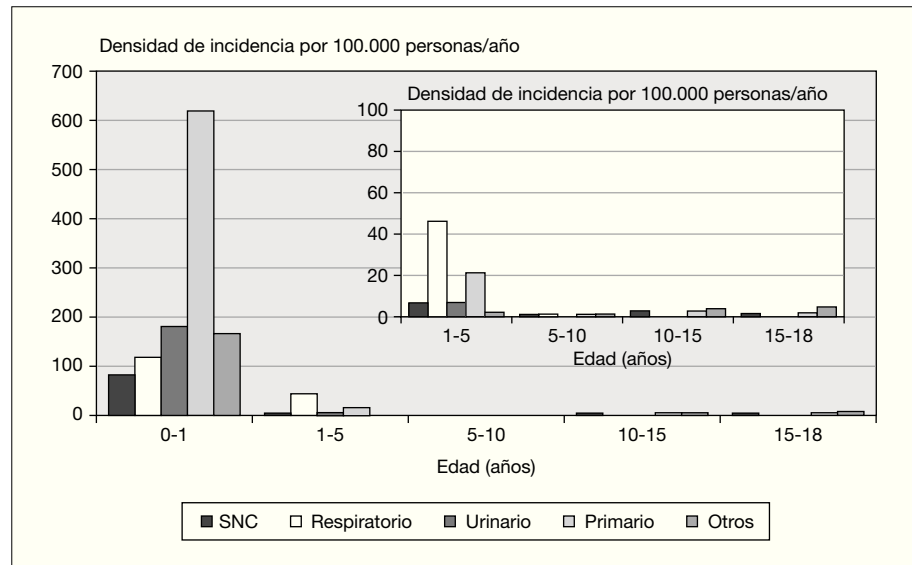
^bDI específica en cada estrato.

^cIncluye enfermedad hepática crónica, diabetes mellitus, enfermedad renal crónica.

^dIncluye tracto gastrointestinal (9), piel/tejidos blandos/articulaciones (5), herida quirúrgica (1) y asociada a catéter intravascular (7).

DI: densidad de incidencia; IC: intervalo de confianza; SNC: sistema nervioso central; UCI: unidad de cuidados intensivos.

Figura 1. Densidad de incidencia de sepsis según edad y foco. SNC: sistema nervioso central. Otros incluye: tracto gastrointestinal, piel/tejidos blandos/articulaciones, herida quirúrgica y asociada a catéter intravascular.



respectivamente. En los pacientes mayores de un año, los focos con mayor incidencia fueron el respiratorio y primario, correspondiendo a un 41,3 y 25,4% de este grupo de pacientes, respectivamente.

El agente etiológico se determinó en 104 casos (67,9%), 84 se aislaron en hemocultivos, cuatro en líquido cefalorraquídeo, dos en líquido cefalorraquídeo y sangre, 13 en orina y sangre y cuatro en urinocultivos.

El microorganismo más frecuentemente aislado fue *Escherichia coli*, sobre todo en los menores de 3 meses. En la tabla 2 se presentan los microorganismos aislados.

En un 32% de los casos no se aisló el microorganismo responsable de la infección. La sepsis nosocomial correspondió al 14,4% de los casos (22/153), siendo el grupo de edad inferior a 3 meses (59,1%) el más frecuentemente implicado.

Sólo 3 pacientes (1,9%) presentaron una enfermedad de base. La letalidad fue del 1,3% (2/153; IC 95%: 0,1-4,6) y el 11,1% (17/153) se trasladaron a un hospital de tercer nivel. De los 17 pacientes trasladados, siete (41,2%) presentaban una sepsis con foco en el sistema nervioso central.

TABLA 2. Microorganismos responsables de la sepsis según edad y tipo de la infección [n (%)]

	< 3 meses		≥ 3-24 meses		≥ 24-72 meses		≥ 72 meses		Total
	Comunitaria	Nosocomial	Comunitaria	Nosocomial	Comunitaria	Nosocomial	Comunitaria	Nosocomial	
Grampositivo									
<i>Staphylococcus aureus</i>	4 (10,5)	–	–	–	–	–	2 (25,0)	4 (57,1)	10
<i>Staphylococcus</i> coagulasa-negativo	5 (13,1)	2 (18,2)	3 (12,5)	–	–	–	–	–	10
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1 (2,6)	–	4 (16,6)	–	7 (43,7)	–	1 (12,5)	–	13
<i>Enterococcus faecalis</i>	1 (2,6)	1 (9,1)	–	–	–	–	–	1 (14,3) ^d	3
Otros <i>Streptococcus</i> ^a	10 (26,3)	–	–	–	1 (6,2)	–	–	–	11
<i>Listeria monocytogenes</i>	1 (2,6)	–	–	–	–	–	–	–	1
Gramnegativo									
<i>Escherichia coli</i>	11 (28,9)	2 (18,2)	5 (20,8)	–	1 (6,2)	–	1 (12,5)	1 (14,3) ^d	21
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	–	2 (18,2)	1 (4,1)	–	1 (6,2)	–	–	1 (14,3)	5
Otras <i>Enterobacteriaceae</i> ^b	3 (7,9)	3 (27,3)	6 (25,0)	–	2 (12,5)	–	–	–	14
Otros ^c	2 (5,2)	1 (9,1)	5 (20,8)	–	4 (25,0)	–	4 (50,0)	–	16
Total	38 (36,5)	11 (10,6)	24 (23,1)	–	16 (15,4)	–	8 (7,7)	7 (6,7)	104

^aIncluye: *S. agalactiae* (8), *Streptococcus* spp. (1), *S. bovis* (1), *S. viridans* (1).

^bIncluye: *Klebsiella* spp. (2), *Enterobacter* spp. (5), *Salmonella* spp. (7).

^cOtros gramnegativos: *N. meningitidis* (11), *Brucella* spp. (1), *H. influenzae* (1), otras *Pseudomonas* spp. (1), no fermentador (1), *Moraxella catarrhalis* (1).

^dInfección polimicrobiana.

TABLA 3. Factores de riesgo asociados al traslado a una unidad de cuidados intensivos. Análisis multivariante

Factor de riesgo	OR*	IC 95%	p
Foco			
SNC	13,9	2,6-75,3	0,002
Otros**	0,7	0,2-2,9	0,6
Sin foco	1	–	–
Grupo de edad (años)			
0-1	2,6	0,7-10,1	0,1
> 1	1	–	–
Etiología			
Gramnegativos	1	–	–
Grampositivos	1,6	0,3-7,4	0,6
Sin microorganismo aislado	1,1	0,2-5,8	0,9

*OR ajustada por el resto de variables que aparecen en la tabla.

**Incluye tracto gastrointestinal (9), piel/tejidos blandos/articulaciones (5), herida quirúrgica (1), respiratorio (35), urinario (18) y asociada a catéter intravascular (7).

SNC: sistema nervioso central; OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza.

En el análisis multivariante, los pacientes con meningitis tuvieron 14 veces más probabilidades de ser trasladados a una UCI que los casos cuyo foco de la infección tuvo otra localización, independientemente de la edad y de las características microbiológicas (OR: 13,9; IC 95%: 2,6-75,3; p = 0,002) (tabla 3).

DISCUSIÓN

La sepsis es frecuente en nuestra población de referencia, con una incidencia de 60,9 por 100.000 persona-años. Las estimaciones de la incidencia de sepsis pediátrica se encuentran alrededor de 50 casos por 100.000 habitan-

tes-año aunque hay que tener en cuenta la variabilidad de estas cifras debido a diferencias en la metodología de los estudios. Nuestra incidencia es superior a la publicada previamente pero la mayoría de los autores se refieren sólo a la sepsis grave o neonatal^{12,13,15-17,19,22,24}. La incidencia más elevada se observó en los lactantes y la razón masculino/femenino fue más importante en este grupo de edad, al igual que en estudios previos^{8,10,12,13,16}.

La localización más frecuente fue la sepsis sin foco, especialmente en los menores de 3 meses, seguida por los focos respiratorio y urinario. Watson et al¹² también observaron la sepsis sin foco como la más frecuente en lactantes, mientras que el foco respiratorio fue el más frecuente en edades superiores. Pensamos que podría explicarse porque estos pacientes tienen mayor riesgo de infecciones invasivas por mayor inmadurez del sistema inmunitario, entre otras causas, y porque la detección del foco de la sepsis es más difícil que en niños más mayores^{11,12}.

Respecto a la etiología, *Streptococcus agalactiae* y *E. coli* fueron también los microorganismos más frecuentemente aislados en los menores de 3 meses. En los mayores, los microorganismos predominantes fueron *Streptococcus neumoniae*, *Neisseria meningitidis* y *enterobacteriaceae*, al igual que describen otros autores^{8-10,15,18,20,22,24}. Sin embargo, es importante destacar que la sepsis sin foco se produjo en un importante porcentaje de casos.

Las infecciones nosocomiales se produjeron sobre todo en los lactantes menores de 3 meses debido, probablemente, al mayor riesgo asociado a estancias prolongadas y procedimientos invasivos^{4,9,12}.

La letalidad fue del 1,3%, correspondiendo a 2 casos con sepsis meningocócica que fallecieron en la UCI. Es-

tudios recientes han descrito letalidades alrededor del 10%^{9,12,13,16,22}, sin embargo la ausencia de UCI pediátrica y neonatal en nuestro centro condiciona que tengamos menos recién nacidos de bajo peso extremo, oncohematológicos, cirugía cardíaca, etc., y también menos infecciones nosocomiales que en un centro con UCI pediátrica y neonatal. Todos estos factores están relacionados con mortalidad alta. Así mismo, el bajo porcentaje de pacientes con enfermedades de base podría explicar estas diferencias. El principal factor asociado al traslado de los pacientes a una UCI fue el foco de la infección, independientemente de otras variables.

Creemos que este estudio presenta como punto destacable la detección prospectiva y activa de los casos basada en datos clínicos y microbiológicos. Como limitaciones, hay que comentar la falta de datos fisiológicos o de laboratorio y de registro del tratamiento antimicrobiano previo al episodio, al ser básicamente un estudio epidemiológico. También pensamos que variables no recogidas en este estudio como la gravedad de cada caso, características de cada hospital y la variabilidad que puede existir entre pediatras respecto a determinar si la sepsis es severa o no, si responde al tratamiento o no y si requiere su ingreso en una UCI podrían estar asociadas al traslado de los pacientes.

La sepsis tiene una incidencia elevada en nuestra área. La sepsis sin foco y la de foco respiratorio fueron las de mayor incidencia. El microorganismo más frecuentemente aislado fue *E. coli* aunque la sepsis no documentada microbiológicamente representó un porcentaje importante de los casos. El principal factor asociado al traslado de los pacientes a la UCI fue la sepsis con origen en el sistema nervioso central.

BIBLIOGRAFÍA

- American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: Definition for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med*. 1992;20:864-87.
- Anderson MR, Blumer JL. Advances in the therapy for sepsis in children. *Pediatr Clin North Am*. 1997;44:179-205.
- Despond O, Proulx F, Carcillo JA, Lacroix J. Pediatric sepsis and multiple organ dysfunction syndrome. *Curr Opin Pediatr*. 2001;13:247-53.
- Jafari SH, McCracken GH. Sepsis and septic shock: A review for clinicians. *Pediatr Infect Dis J*. 1992;11:739-49.
- Proulx F, Fayon M, Farrell CA, Lacroix J, Gauthier M. Epidemiology of sepsis and multiple organ dysfunction in children. *Chest*. 1996;109: 1033-7.
- Sáez-Llorens X, McCracken GH. Sepsis syndrome and septic shock in pediatrics: Current concepts of terminology, pathophysiology and management. *J Pediatr*. 1993;123:497-508.
- Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med*. 2005;6:2-8.
- Centers for Disease Control and Prevention. Increase in national hospital discharge survey rates for septicemia—United States. *MMWR. Morb Mortal Wkly Rep*. 1990;39:31-4.
- Darville T. The systemic Inflammatory Response Syndrome, Sepsis, and Septic Shock. En: Long SS, Pickering LK, Prober CG, editors. *Principles and practice of pediatric infectious disease*. 2nd ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2003. p. 93-9.
- 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.
- Martinot A, Leclerc F, Cremer R, Leteurtre S, Fourier C, Hue V. Sepsis in neonates and children: Definitions, epidemiology, and outcome. *Pediatr Emerg Care*. 1997;13:277-81.
- Watson RS, Carcillo JA, Linde-Zwirble WT, Clermont G, Lidicker J, Angus DC. The epidemiology of severe sepsis in children in the United States. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003; 167:695-701.
- 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;29: 1303-10.
- Gray JW. A 7-year study of bloodstream infections in an English children's hospital. *Eur J Pediatr*. 2004;163:530-5.
- Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA. Changes in pathogens causing early-onset sepsis in very-low-birth-weight infants. *N Engl J Med*. 2002;347:240-7.
- Stoll BJ, Holman RC, Schuchat A. Decline in sepsis-associated neonatal and infant deaths in the United States, 1979 through 1994. *Pediatrics*. 1998;102:e18.
- Clemente F, Tapia C, Escriva P, Rubio A, García R, Jiménez B. Neonatal sepsis: Incidence and risk factors. *An Esp Pediatr*. 1992;6:481-3.
- Pérez López A, Giménez M, Rodrigo C, Alonso A, Prat C, Ausina V. Seven-year review of paediatric bacteraemias diagnosed in a Spanish university hospital. *Acta Paediatr*. 2003;92: 854-6.
- Reimer LG, Wilson ML, Weinstein MP. Update on detection of bacteremia and fungemia. *Clin Microbiol Rev*. 1997;10:444-65.
- Comité de Estándares. Junta Directiva de la Sociedad Española de Neonatología. Niveles asistenciales y recomendaciones de mínimos para la atención neonatal. *An Pediatr (Barc)*. 2004; 60:56-64.
- Isaacs D, Moxon ER. Pathogenesis and epidemiology. En: Khan M, Robson R, Sanderson M, editors. *Handbook of neonatal infections. A practical guide*. Parramata, NSW, Australia and Oxford, UK: WB Saunders; 2000. p. 44-52.
- Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: The experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*. 2002;110:285-91.
- Murray RR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenoer FC, Tenover RH. *Manual of Clinical Microbiology*. Washington: ASM Press; 2003.
- Gladstone IM, Ehrenkranz RA, Edberg SC, Baltimore RS. A ten-year review of neonatal sepsis and comparison with the previous fifty-year experience. *Pediatr Infect Dis J*. 1990;9: 819-25.