

¿Cuáles son los criterios basados en disfunción orgánica con mejor desempeño para definir la presencia de sepsis y shock séptico en niños con sospecha de infección en ámbitos con distinto nivel de recursos?

Revisora: Dra. María del Pilar Arias, en representación del Capítulo pediátrico.

Afiliación: Hospital de Niños Dr Ricardo Gutierrez. Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Dirección de correo electrónico: capitulopediatricosati@sati.org.ar

Referencia: Sanchez-Pinto LN, Bennett TD, DeWitt PE, et al. Development and Validation of the Phoenix Criteria for Pediatric Sepsis and Septic Shock. *JAMA*. 2024;331(8):675–686. doi:10.1001/jama.2024.0196. Disponible en <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2814296>

Resumen del artículo original

Justificación: la sepsis pediátrica es un importante problema de salud pública, especialmente en ámbitos con escasos recursos. Actualmente, los criterios diagnósticos disponibles, publicados en el año 2005 luego de la Conferencia Internacional de Sepsis Pediátrica (IPSCC) se hallan desactualizados, tienen baja especificidad y no permiten estratificación por riesgo. En sintonía con las nuevas definiciones de sepsis desarrolladas para la población adulta, el grupo de trabajo para la definición de sepsis pediátrica de la Sociedad de Medicina Crítica (SCCM) buscó desarrollar y validar nuevos criterios clínicos de sepsis y shock séptico en pediatría, utilizando medidas de disfunción orgánica definidas por un enfoque basado en datos y generalizable a ámbitos con distintos recursos.

Este artículo describe el desarrollo y validación del modelo propuesto denominado score de sepsis Phoenix (SSP).

Diseño: multicéntrico, internacional, retrospectivo de cohorte.

Ámbito, población, periodo: participaron 10 centros ubicados en Estados Unidos de América, Colombia, Bangladesh, China y Kenia (6 en ámbitos con altos recursos y 4 con bajos recursos). Se incluyeron datos extraídos de historia clínica electrónica, de pacientes menores de 18 años de edad, asistidos en departamentos de emergencia e internación entre los años 2010 a 2019.

Medidas de resultados: el resultado primario para todos los análisis fue mortalidad hospitalaria; el resultado secundario fue un compuesto de muerte temprana (dentro de las 72 hs del ingreso al hospital) o necesidad de oxigenación por membrana extracorpórea.

Consideraciones estadísticas:

Se identificaron en toda la muestra (pacientes con y sin sospecha de sepsis) los criterios con mejor desempeño para predecir mortalidad en cada disfunción de órgano/sistemas considerados por los siguientes puntajes: IPSCC, PELOD-2, PODIUM, Proulx, Psofa, Coagulación Intravascular Diseminada, Vasoactive-Inotrope Score, Shock Index.

Luego se desarrollaron y validaron modelos de regresión ensamblados para predecir mortalidad utilizando como covariables los criterios con mejor desempeño, considerando los peores valores registrados dentro de las primeras 24 hs en niños con sospecha de infección. El modelo final se transformó en un score basado en números enteros para establecer criterios binarios de sepsis y shock séptico (SSP). Los criterios binarios de sepsis/shock séptico se

seleccionaron a partir de los puntos de corte del SSP, de acuerdo a opinión de expertos (método Delphi modificado). Se usaron como métricas de desempeño del modelo el área bajo la curva de precisión-sensibilidad [AUPRC por sus siglas en inglés, “área under the precision recall curve”] y el área bajo la curva ROC [AUCROC; “área under the receiver operating characteristics]. Para los criterios binarios se usaron como medidas de desempeño la precisión o valor predictivo positivo (VPP) [VPP=Verdaderos Positivos (VP)/VP+Falsos Positivos (FP)] y la sensibilidad (S) [S=VP/VP+FN]

Resultados:

Se analizaron datos de 3.049.699 pacientes para el desarrollo y la validación interna del score y 581.317 para la validación externa. Entre los 172 984 niños con sospecha de infección en las primeras 24 hs (5.7% de la muestra de desarrollo; 1.2 % de mortalidad) el modelo con mejor desempeño fue el que incluyó criterios de disfunción de 4 órganos-sistemas: respiratorio, (ventilación mecánica, PAFI, SAFI) cardiovascular (tensión arterial media, lactato y medicación vasoactiva), coagulación (recuento de plaquetas, RIN, dimero D y fibrinógeno) y neurológico (Glasgow / reactividad pupilar). La versión binaria del modelo, denominado Score de Sepsis Phoenix (SSP) presentó un AUPRC de 0.23 a 0.38 [intervalo de confianza (IC) 95%: 0.20-0.39] y un AUROC de 0.71 a 0.92 (IC 95% 0.70-0.92) para predecir mortalidad en los datos de validación interna y externa. Un SSP \geq 2 puntos en niños con sospecha de infección como criterio de sepsis y sepsis + \geq 1 puntos correspondientes a disfunción cardiovascular como criterio de shock séptico, mostró mayor VPP y \geq sensibilidad comparada con los criterios IPSCC, en ámbitos con distintos recursos. En la muestra de desarrollo y validación interna en ámbitos de bajos

recursos con datos completos, los criterios de sepsis mostraron un VPP de 22.2% y sensibilidad de 81.2% comparado con criterios de sepsis severa por IPSCC con VPP de 12,7% y S de 49.2%.

Conclusión: los nuevos criterios de sepsis Phoenix, desarrollados y validados utilizando datos de ámbitos de altos y bajos recursos mejoraron el desempeño para el diagnóstico de sepsis pediátrica y shock séptico en comparación con los criterios IPSCC.

Financiamiento: Beca Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development R01HD105939 (Drs Sanchez-Pinto y Bennett). Fundación NOMIS (Dr Schlapbach). La Sociedad de Medicina Crítica (SCCM) brindó apoyo para viajes, coordinación de reuniones y apoyo logístico al Grupo de Trabajo para la Definición de Sepsis Pediátrica

Declaración de conflictos de interés. Los siguientes autores declaran los conflictos de interés correspondientes: Drs Sanchez-Pinto, Bennett, Balamuth, Bembea, Horvat, Zimmerman, Randolph, Hall, Inwald, Tissieres, Peters, Carrol Whinn y Schlapbach

E-mail de correspondencia de los autores del artículo original:

tell.bennett@cuanschutz.edu

Acceso a los datos: los datos que sustentan los resultados no se encuentran disponibles ya que los sitios participantes retienen su propiedad alegando que contienen información que puede comprometer la privacidad de los participantes. Los autores refieren que se compartirá el código de análisis en repositorios públicos GitHub (github.com)

Palabras clave: no refiere

En inglés: no refiere

Comentario crítico

Un importante desafío que enfrentan las intervenciones de mejora y la investigación en sepsis pediátrica es la dificultad para definir esta entidad, haciendo compleja la comparación de resultados (1-3).

Este estudio presenta un valioso aporte que permitirá optimizar el diagnóstico de sepsis y shock séptico pediátrico a partir de una definición estandarizada, sustentada en datos obtenidos de poblaciones con distintos recursos y que ha sido posible gracias a los avances en la informatización de los sistemas sanitarios y las nuevas técnicas de análisis basadas en el aprendizaje automático (4).

Los autores logran responder a la pregunta de investigación con una adecuada calidad metodológica, evaluada de acuerdo a los lineamientos propuestos en las guías TRIPOD-AI (Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis Or Diagnosis, using regression modelling or artificial intelligence). El estudio describe cada uno de los 27 puntos propuestos por las guías, en el texto del manuscrito y un completo material complementario (5).

La mayor fortaleza de este estudio radica en la inclusión de un número muy alto registros de pacientes procedentes de ámbitos con distintos recursos, a diferencia de modelos previos construidos exclusivamente a partir de poblaciones de altos recursos. Sin embargo, la muestra es desbalanceada; sólo 16% de la muestra de desarrollo y 26% de la muestra de validación externa del modelo procedía de centros de bajos recursos. Por otro lado, en 9/10 centros se disponía de historia clínica electrónica, lo cual puede implicar un nivel superior

de recursos independiente del país en que se desarrolló el estudio. Otro aspecto a considerar al desarrollar modelos de predicción tiene que ver con la presencia de datos faltantes y su tratamiento. Si bien los autores describen la técnica de imputación usada, el análisis del material suplementario muestra que la presencia de datos faltantes es mayor en los centros de bajos recursos, en particular datos de laboratorio como ácido láctico, plaquetas u otros valores de disfunción hematológica. Si tenemos en cuenta que la validez de los modelos tiene que ver con la calidad de los datos, la presencia de datos faltantes no es una información menor ya que puede generar predicciones sesgadas (6).

Del mismo modo, si bien los autores, proponen un modelo parsimonioso y fácilmente interpretable, es necesario tener en cuenta que en medios de bajos recursos algunas variables pueden no estar disponibles afectando en forma negativa la implementación del modelo en la práctica. Si bien la inteligencia artificial tiene el potencial de disminuir las desigualdades sanitarias también tiene el potencial de amplificarlas y es nuestra obligación tomar recaudos para evitarlo (7).

A pesar de las limitaciones mencionadas, reconocidas por los autores, los nuevos criterios de sepsis Phoenix, muestran el potencial del trabajo colaborativo e interdisciplinario entre investigadores de distintas regiones y científicos de datos y resaltan la importancia de disponer de datos locales para generar evidencia. Sin duda, la validación externa del modelo en nuevos centros y escenarios como la sepsis intrahospitalaria, representará un avance en la investigación en sepsis pediátrica.

Bibliografía

- 1- Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 2020;395(10219):200-211.
- 2- Kissoon N, Reinhart K, Daniels R, Machado MFR, Schachter RD, Finfer S. Sepsis in children: global implications of the World Health Assembly resolution on sepsis. *Pediatr Crit Care Med*. 2017;18(12):e625-e627.
- 3- Gonzalez G, Arias Lopez M, Bordogna A, Palacio G et al. Condiciones socioeconómicas más bajas se asocian con tasas de sepsis infantil más altas, pero con resultados similares. *Andes pediatr*. 2023;94(2): 187-199.
- 4- Schlapbach LJ, Watson RS, Sorce LR, et al. International Consensus Criteria for Pediatric Sepsis and Septic Shock. *JAMA*. 2024;331(8):665–674.
- 5- Collins GS, Moons KGM, Dhiman P, Riley RD et al. TRIPOD+AI statement: updated guidance for reporting clinical prediction models that use regression or machine learning methods. *BMJ*. 2024 Apr 16;385:e078378. doi: 10.1136/bmj-2023-078378. Erratum in: *BMJ*. 2024 Apr 18;385:q902. doi: 10.1136/bmj.q902. PMID: 38626948; PMCID: PMC11019967.
- 6- Paik KE, Hicklen R, Kaggwa F, Puyat CV, Nakayama LF, Ong BA, et al. Digital Determinants of Health: Health data poverty amplifies existing health disparities—A scoping review. *PLOS Digit Health*. 2023; 2(10): e0000313
- 7- Sikstrom L, Maslej MM, Hui K, et al. Conceptualising fairness: three pillars for medical algorithms and health equity. *BMJ Health Care Inform* 2022;29:e100459.