

Consenso Latinoamericano de manejo de Sepsis en niños: Task Force de la Sociedad Latinoamericana de Cuidados Intensivos Pediátricos (SLACIP)

Fernández-Sarmiento Jaime MD PhD(c)¹, De Souza Daniela Carla MD PhD², Martínez Anacaona MD³, Nieto Victor MD MsC⁴, López-Herce Jesús MD PhD⁵, Soares Lanzotti Vanessa MD PhD⁶, Arias López María del Pilar MD⁷, Brunow De Carvalho Werther MD MsC PhD⁸, Oliveira Claudio F MD PhD⁹, Jaramillo-Bustamante Juan Camilo MD¹⁰, Díaz Franco MD MsC¹¹, Yock-Corrales Adriana MD MSc¹², Ruvinsky Sivina MD¹³, Munaico Manuel MD¹⁴, Pavlicich Viviana MD¹⁵, Iramain Ricardo MD¹⁶, Márquez Marta Patricia MD¹⁷, González Gustavo MD¹⁸, Yunge Mauricio MD¹⁹, Tonial Cristian MD²⁰, Cruces Pablo MD²¹, Palacio Gladys MD²², Greia Carolina MD²³, Slöcker-Barrio Maria MD²⁴, Campos-Miño Santiago MD²⁵, González-Dambrauskas Sebastian²⁶, Sánchez-Pinto Nelson L MD MsC²⁷, Celiny García Pedro MD PhD²⁸, Roberto Jabornisky²⁹

¹Departamento de Cuidado Crítico y Pediatría, Universidad de La Sabana, Fundación Cardioinfantil - Instituto de Cardiología. Bogotá Colombia.

²Pediatric Intensive Care Unit and Department of Pediatrics, Hospital Universitario da Universidad de São Paulo and Hospital Sírio Libanês, Sao Paulo, Brazil.

³Departamento de Salud Pública. Investigador. Universidad CES. Bogotá, Colombia

⁴Departamento de Medicina y Cuidado Crítico. Cobos Medical Center. Jefe grupo de Investigación GriBos. Bogotá, Colombia.

⁵Departamento de Pediatría y Cuidado Crítico, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Department of Public and Maternal-Infant Health. Universidad Complutense de Madrid. Red de Salud Maternoinfantil y del Desarrollo. Madrid, España.

⁶Pediatric Intensive Care Unit & Research and Education Division/Maternal and Child Health Postgraduate Program, Institute of Pediatrics , Federal University of Rio De Janeiro, Rio De Janeiro, Brazil.

⁷Unidad de Cuidado Intensivo Pediátrico. Hospital de Niños Ricardo Gutierrez. Programa SATI-Q. Sociedad Argentina de Terapia Intensiva. Buenos Aires, Argentina.

⁸Full Professor of Neonatology and Intensive Care Pediatrics, Department of Medical University of São Paulo, São Paulo, Brazil.

⁹The Latin America Sepsis Institute, São Paulo, Brazil.

¹⁰Departamento de Pediatría y Cuidado Intensivo, Hospital General de Medellín. Universidad de Antioquia. Red Colaborativa Pediátrica de Latinoamérica (LARed Network). Medellín, Colombia.

¹¹Instituto de Ciencias e Innovacion en Medicina, Universidad del Desarrollo y Hospital El Carmen de Maipu. Santiago, Chile.

¹²Departamento de Emergencia. Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Saenz Herrera”. CCSS. Pediatric Emergency Physician. San José, Costa Rica

¹³Departamento de Enfermedades Infecciosas,Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan, Latin American Society of Infectious Disease,Buenos Aires, Argentina.

¹⁴Unidad de Cuidado Intensivo Pediátrico. Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. Lima, Perú.

¹⁵Departamento de Emergencias, Hospital General Pediátrico Niños de Acosta Ñu. Universidad Privada del Pacífico. Asunción, Paraguay.

¹⁶Departamento de Emergencias Pediátricas. Hospital de Clínicas, Universidad Nacional de Asunción. Asunción, Paraguay.

¹⁷Departamento de Cuidado Intensivo Pediátrico. Instituto Nacional de Pediatría. Ciudad de México. México.

¹⁸Unidad de Cuidado Intensivo Pediátrico. Complejo Médico “CHURUCA VISCA”. Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez. Buenos Aires, Argentina.

Hospital Churruca - Visca Medical Complex. Buenos Aires, Argentina.

¹⁹Cuidado Intensivo Pediátrico, Clínica Los Condes, Santiago, Chile.

²⁰Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), Hospital São Lucas, Faculdade de Medicina e Terapia Intensiva Pediátrica, Departamento de Pediatria, Porto Alegre, RS, Brazil.

²¹Cuidado Intensivo Pediátrico, Hospital El Carmen de Maipú. Centro de Investigación de Medicina Veterinaria, Facultad de Ciencias de la Vida, Universidad Andres Bello. Chile

²²Cuidado Intensivo Pediátrico. Unit Ricardo Gutiérrez Children's Hospital, Buenos Aires, Argentina

²³Unidad de Cuidado Intensivo Pediátrico, Profesor, Universidad de la República. Centro Hospitalario Pereira Rossell. Montevideo, Uruguay

²⁴Departamento de Cuidado Crítico Pediátrico, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid España.

²⁵Unidad de Cuidado Intensivo Pediátrico, Hospital Metropolitano, Latin American Center for Clinical Research, Quito - Ecuador.

²⁶Red Colaborativa Pediátrica de Latinoamérica (LARed Network) - Montevideo, Uruguay. Specialized Pediatric Intensive Care, Casa de Galicia - Montevideo, Uruguay.

²⁷Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, IL, USA. Ann & Robert H. Lurie Children's Hospital, Chicago, IL, USA.

²⁸Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), Escola de Medicina, Serviço de Medicina Intensiva e Emergência, Porto Alegre, RS, Brazil.

²⁹Departamento de Pediatría. Facultad de Medicina. Universidad Nacional del Nordeste. Argentina.

Corresponding author: Jaime Fernández-Sarmiento, MD PhD (c). Universidad de La Sabana, Campus del Puente del Común, Km 7 Autopista Norte de Bogotá, Chía - Cundinamarca - Colombia - South America. JaimeFe@unisabana.edu.co. + 057-16672727 ext 2204.

Resumen

Objetivo

Realizar recomendaciones de consenso para el diagnóstico y el tratamiento de la sepsis en niños, en países de bajos y medianos ingresos con especial énfasis en América Latina.

Métodos

Se conformó un panel de 27 expertos clínicos en el tratamiento de la sepsis pediátrica y dos metodólogos (que trabajan en países de América Latina y España) para estructurar 10 grupos nominales, cada uno de ellos coordinado por un miembro. Desde cada grupo se preparó un borrador de recomendaciones, basado en preguntas de trabajo previamente desarrolladas por coordinadores temáticos y metodológicos, las cuales posteriormente fueron votadas por el método Delphi, a través de una discusión virtual.

Para la construcción del borrador de las recomendaciones se combinaron las opiniones de los expertos de los grupos con una rigurosa interpretación de la evidencia científica disponible, recolectada previamente por un bibliotecario especializado que incluyó algoritmos específicos para el *Registro Especializado Cochrane, PubMed, Lilacs y Scopus*, así como para las bases de datos *OpenGrey* para literatura gris. Se hizo especial énfasis en la búsqueda de investigaciones originales desarrolladas en países de bajos y medianos ingresos. Se incluyeron publicaciones en inglés, español y portugués. Posteriormente se generaron diez preguntas y utilizando el formato PICO se describió la Población (P), la Intervención (I), el Control (C) y los Resultados (O). Mediante reuniones virtuales realizadas entre febrero de 2020 y febrero de 2021, se revisaron las recomendaciones y sugerencias. Para que la recomendación fuera aceptada debía existir un consenso >75% en la votación. Si era <75% demostraba que no había consenso. Si la votación final estaba entre 75-79%, se hacía una sugerencia (discrecional o débil) a favor o en contra de la intervención. Si la votación era del 80% o más, se hacía una recomendación (fuertemente a favor o en contra de la intervención).

Resultados

Al finalizar el Consenso se establecieron 62 recomendaciones para el diagnóstico y el tratamiento de la sepsis pediátrica en países de bajos y medianos ingresos, cubriendo tópicos que van desde la definición, el diagnóstico y los paquetes de medidas, hasta la discusión detallada de tratamientos específicos como los líquidos, los vasoactivos y las terapias adyuvantes. En general, 60 de ellas fueron recomendaciones sólidas; aunque 56 tuvieron un nivel bajo de evidencia.

Conclusiones

Luego de realizar este ejercicio de consenso en nuestra región, donde la carga de la sepsis pediátrica es mayor que en los países de ingresos altos, es claro que aún se tiene poca evidencia proveniente de nuestras realidades. Consideramos importante desarrollar investigaciones que permitan conocer más a fondo las perspectivas en el diagnóstico y tratamiento de la sepsis pediátrica en América Latina. A pesar de sus limitaciones, este consenso es un importante paso para mejorar el enfoque de la sepsis pediátrica en nuestra región.

Palabras clave: consenso, evaluación, pediatría, infección, choque séptico, pautas

Introducción

América Latina es una subregión de las Américas con 20 países muy diversos, una distribución del ingreso muy amplia, diferentes formas de acceso a la atención médica, a la educación, al saneamiento básico y a la tecnología. Es la región con los niveles más altos de desigualdad de ingresos en el mundo y posee varias regiones con bajas tasas de inmunización (1,2).

Las infecciones, principalmente del tracto respiratorio y gastrointestinal, ocupan globalmente el segundo y tercer lugar entre las causas de muerte en niños menores de 5 años y el quinto y primer lugar en niños de 5 a 14 años, respectivamente (3-6). La mayor proporción de estas muertes se atribuyen a la sepsis y al choque séptico, condiciones clínicas devastadoras que requieren agudeza clínica y toma rápida y efectiva de decisiones, en una ventana estrecha de tiempo. La incidencia global de sepsis para la población general en el año 2017 se estimó en 48.9 millones de casos (IC 95% 38.9 – 62.9), con 11 millones de muertes relacionadas con la enfermedad (IC 95% 10.1 – 12.0), lo que representa 19,7% (IC95% 18.2-21.4) de las defunciones globales. Cerca de la mitad de los casos de sepsis se atribuyeron a la población menor de 5 años (20 millones de casos, con 2.9 millones de muertes) (3). La tasa de mortalidad varía significativamente entre regiones y la baja contribución de los países latinoamericanos a estas estadísticas puede obedecer a un subregistro, a los sistemas de declaración de causas de defunción o a necesidad de mayor inversión en investigación en el tema (8).

A pesar de la disminución en la mortalidad pediátrica en las últimas décadas (3,9), la incidencia de sepsis en los niños se ha incrementado (10,11), posiblemente debido a la mayor supervivencia de poblaciones en riesgo (recién nacidos prematuros y de muy bajo peso al nacer, niños con enfermedades crónicas, oncológicas e inmunológicas) y al mayor uso de tecnología invasiva en nuestros pacientes. Según el estudio de *Rudd y col.* (3) en 2017 hubo 25,3 millones de casos de sepsis en niños y adolescentes. La gran mayoría de los casos ocurrieron en países de ingresos bajos y medios, como los de nuestra región (41,5 millones de casos de sepsis ocurrieron en países de ingresos bajos y medianos).

Por otro lado, varios estudios recientes han mostrado mayor fatalidad de la sepsis en habitantes de países de medianos y bajos ingresos que en aquellos que residen en países de altos ingresos (31,7% vs 19,3%) (4), con mayor riesgo de muerte en continentes con países de medianos y bajos ingresos (África 7,89; IC95%: 6,02-

10,32; Asia 3,81, IC95%: 3,60-4,03; Suramérica 2,91; IC95%: 2,71-3,12) en comparación con Norteamérica, especialmente en los niños más pequeños.

Por todo lo anterior, es de gran importancia contar con estrategias sistemáticas de reconocimiento temprano y tratamiento oportuno de esta enfermedad, para tratar de mitigar su impacto. Si bien es cierto que desde la *Campaña Sobreviviendo a la Sepsis (Surviving Sepsis Campaign - SSC)*, a través de la *Sociedad de Medicina de Cuidados Intensivos (Society of Critical Care Medicine - SCCM)*, la *Sociedad Europea de Medicina de Cuidados Intensivos (European Society of Intensive Care Medicine - ESICM)* y el *Foro Internacional de Sepsis*, se realizó una publicación pediátrica reciente (5) cuyo objetivo fue desarrollar directrices y recomendaciones para la reanimación y el tratamiento de los pacientes con dicha enfermedad, consideramos que sus pautas no logran ser totalmente aplicables en el contexto de la atención sanitaria de países con recursos limitados (6-9), debido a que se basaron principalmente en estudios realizados en países de ingresos altos y a que en regiones como la nuestra existen claras limitaciones para el acceso a la atención médica, puede haber mayor carga de enfermedades crónicas no transmisibles y tenemos una mayor heterogeneidad en la atención en los niños con sepsis.

Así las cosas, nos dimos a la tarea, desde la *Sociedad Latinoamericana de Cuidados Intensivos Pediátricos (SLACIP)*, como parte de la *Federación Mundial de Sociedades de Cuidados Intensivos y Críticos Pediátricos (World Federation of Pediatric Intensive & Critical Care Societies - WFPICCS)*, de desarrollar unas recomendaciones basadas en la mejor evidencia actual (con especial énfasis en la producción académica regional) para el reconocimiento y el tratamiento de la sepsis en niños que viven en países con recursos limitados, específicamente en América Latina. Es importante tener claridad de que dichas recomendaciones no pretenden reemplazar el juicio clínico individual en el cuidado de niños con sepsis ni buscan competir con las guías de la SSC u otras pautas existentes; por el contrario, el propósito es sumar la experiencia de los expertos que viven en países de bajos y medianos ingresos, proporcionando así recomendaciones no solo de un alto

estándar académico, sino también con la visión de contexto de estar familiarizados con estas realidades, para mejorar la práctica clínica y la atención sanitaria de los niños con sepsis en nuestra región.

METODOLOGIA

Se diseñó un consenso formal con el método Delphi modificado, combinando las opiniones de grupos nominales de expertos con la interpretación de la evidencia científica disponible, en un proceso sistemático de consolidación de un cuerpo de recomendaciones. El protocolo se encuentra registrado en Open Science Framework (<https://osf.io/ezxmr>).

La planeación del consenso inició con la determinación de los 10 dominios temáticos de parte del Comité de Sepsis de la SLACIP. Se generaron 10 preguntas (algunas de ellas con sub-preguntas) con el formato PICO el cual describía la población (P), Intervención (I), control (C) y outcomes (O). Se desarrolló una revisión sistemática de la literatura bajo los lineamientos del Johanna Briggs Institute para cada uno de los dominios. La búsqueda sistemática fue realizada por un experto bibliotecólogo e incluyó algoritmos específicos para las bases de datos de Registro Especializado de Cochrane, PubMed, Lilacs y Scopus y OpenGrey para la literatura gris. Los resultados de las búsquedas se importaron a la herramienta Rayyan donde se realizó la tamización. Los artículos seleccionados se sometieron a lectura de texto completo. Se incluyeron estudios de tipo cohortes, casos y controles, corte transversal, ensayos clínicos, revisiones y guías de práctica clínica que abordaron temáticas sobre el manejo del paciente pediátrico con sepsis. Se hizo especial énfasis en motores de búsqueda que incluyeran investigaciones originales realizadas en países de medianos y bajos ingresos. Se incluyeron investigaciones en inglés, español y portugués.

Se utilizó la guía GRADE pro GDT para la gradación de cada uno de los artículos seleccionados, esta gradación se organizó en un libro de evidencias que se entregó como complemento a los expertos para la emisión de las recomendaciones.

Selección de expertos

Con fines de este consenso, el grupo coordinador temático (FSJ, DSD) y coordinador metodológico (MA, NV) consideraron experto a aquella persona que cumplió al menos dos de los tres criterios descritos a continuación y que consintieron participar en este consenso: ser miembro del comité de Sepsis de la SLACIP del periodo 2019-2021 o periodo 2017-2019; autor principal o autor corresponsal de al menos una investigación original de sepsis en niños de países de medianos y bajos ingresos en los últimos 5 años y que esté publicado en revista indexada Q1, Q2, Q3; experiencia de trabajo de al menos 10 años continuos en algún país de medianos y bajos ingresos en terapia intensiva, emergencias, o infectología pediátrica. Se invitó a participar a la Sociedad Latinoamericana de Infectología (específicamente en temas de antibióticos en sepsis), la Sociedad Latinoamericana de emergencias y el Instituto Latinoamericano de Sepsis (LASI) quienes seleccionaron sus participantes de acuerdo a los requisitos sugeridos por los grupos coordinadores temático y metodológico para ser considerado experto.

La competencia de los expertos escogidos fue ratificada mediante un cuestionario para determinar el coeficiente de conocimiento (K), considerando un coeficiente alto valores superiores a 0.8. La participación de los expertos en esta investigación fue voluntaria y no constituyó un motivo de retribución de ninguna naturaleza. Se solicitó un consentimiento de participación y una declaración de conflicto de interés que fue firmado y aprobado por los participantes. Las vinculaciones de los expertos no afectaron su participación en el consenso. Los expertos se organizaron en 10 grupos nominales coordinados por un vocal. Cada grupo desarrolló una propuesta de recomendaciones a partir de preguntas de trabajo, luego se sometieron a votación por el método Delphi y una discusión virtual en conferencia consenso.

Primera consulta: Se realizó una primera consulta exploratoria con el método Delphi de manera individual y asincrónica, se entregó a los expertos un paquete de evidencias referenciadas con previa evaluación de calidad, estos determinaron su grado de acuerdo mediante una escala tipo Likert de 1 a 9: 1 a 3 en contra; 4 a 6 ni a favor ni en contra; 7 a 9 a favor.

Devoluciones, retroalimentación y determinación de consenso: Los resultados de la primera ronda se regresaron a cada grupo nominal para retroalimentación y construcción de las recomendaciones preliminares. Se sometieron a nueva votación Delphi mediante la escala Likert y a un análisis de contenido por cada uno de los expertos. El consenso se determinó por un criterio cuantitativo, la aglutinación de las respuestas en las categorías de la escala. Se considero consenso una aglutinación superior al 75%. La fuerza de la recomendación se determinó por el porcentaje de votación de los expertos, considerando débil si el acuerdo estuvo entre 75 y 79% y fuerte si fue superior a 80%. La recomendación final se formuló declarando la dirección, la fuerza y la certeza de la evidencia que la acompaña.

Conferencia de consenso: Mediante reuniones virtuales realizadas entre febrero del 2020 y Febrero del 2021, los grupos coordinadores temáticos, metodológicos, vocales de grupo y el grupo de expertos en pleno revisaron las recomendaciones y sugerencias. Para aceptación de la recomendación debe haber consenso en la votación superior al 75%. Una votación inferior a 75% demuestra que no hubo consenso Si la votación final se encontraba entre el 75 y el 79% se hacia *sugerencia* (es discrecional o débil) a favor o en contra de la intervención. Si la votación es igual o superior al 80% se *recomienda* [fuerte a favor o en contra de la intervención]. Este es el criterio del grupo de trabajo sobre la fuerza de la recomendación. Se incluyó luego de cada tópico votado, posibles perspectivas de investigación y desarrollo con especial énfasis en países con recursos limitados. Estas recomendaciones se resumen en el *Suplemento 1*.

RECOMENDACIONES

1. DEFINICIÓN

1.1 La definición de sepsis y sus criterios clínicos (operacionales) deben ser considerados como dos conceptos diferentes (*Recomendación fuerte a favor, bajo nivel de evidencia*).

1.2 La sepsis es un síndrome clínico caracterizado por una disfunción orgánica potencialmente mortal causada por una respuesta desregulada del huésped a la infección. (*Recomendación fuerte a favor, bajo nivel de evidencia*).

1.3 El choque séptico es una sepsis con anomalías circulatorias, celulares y metabólicas particularmente profundas asociadas con un mayor riesgo de mortalidad que la sepsis por sí sola. (*Recomendación fuerte a favor, bajo nivel de evidencia*).

Racionalización

En el año 2005 se publicaron las definiciones de sepsis en pediatría que utilizaban la opinión de expertos para proporcionar puntos de corte específicos por edad para los criterios del Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SIRS) y definiciones operacionales de fallas orgánicas (9). En el año 2016, se publicaron nuevas definiciones y criterios para adultos (Sepsis-3) señalando a la "sepsis" como la disfunción orgánica potencialmente mortal causada por una respuesta desregulada del huésped a la infección y "shock/choque séptico" al subconjunto de sepsis que se acompaña de disfunción circulatoria y celular/metabólica el cual está asociado con un mayor riesgo de mortalidad (10).

En junio del 2019 la Society of Critical Care Medicine (SCCM), la European Society of Pediatric and Neonatal Intensive Care (ESPNIC) y la World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies conformaron el Grupo de Trabajo de Definición de Sepsis Pediátrica para evaluar tanto los criterios para el reconocimiento de niños con posible sepsis como para la identificación de los cuadros de sepsis que conducen a resultados deficientes, como insuficiencia orgánica múltiple o muerte (11). Este Grupo de Trabajo se encuentra realizando una revisión sistemática de la literatura de todos los ensayos aleatorios y estudios de cohortes publicados entre el 1 de enero de 2004 y el 16 de marzo de 2020. El objetivo es sintetizar la evidencia sobre factores individuales, criterios clínicos o puntuaciones de gravedad de la enfermedad que pueden usarse para identificar a

los niños con infección que tienen o están en alto riesgo de desarrollar disfunción orgánica asociada a sepsis y, por separado, esos factores, criterios (11).

Un problema que ha surgido desde 2016 es la diferenciación entre lo que es la “definición” y lo que es la “operacionalización clínica” de dicho concepto, es decir, los criterios clínicos para identificarla. El uso indistinto de los mismos ha llevado a confusiones. Los autores de Sepsis-3 señalaron la diferencia entre estos dos puntos. Por definición entendieron la “*descripción de un concepto de enfermedad*”, por lo tanto, una definición de sepsis debería describir lo que “es” la sepsis, cuestión que permite la discusión de conceptos biológicos que actualmente no se comprenden completamente, como las influencias genéticas y las anomalías celulares” (11-15). Por criterios clínicos entendieron a las características que puedan identificarse y medirse en pacientes individuales. A pesar de las ventajas de la nueva definición de Sepsis-3, los criterios clínicos propuestos, generaron mucha controversia relacionada principalmente con el aumento de la especificidad a expensas de la reducción de la sensibilidad, y llevaron a una mayor confusión entre los términos “*definiciones*” y “*criterios*” (15,16).

En Latinoamérica no hay estudios que comparen las distintas modalidades de criterios clínicos. En un entorno típico de limitados recursos los criterios de sepsis siguiendo los parámetros de SIRS demostraron una sensibilidad de 95% y una especificidad del 15% señalando un bajo valor para distinguir los pacientes de alto riesgo de aquellos de bajo riesgo. Su presencia señaló un Valor Predictivo Negativo muy alto (98,4%), pero Positivo muy bajo (5,4%) (17). El National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (18) señala que ninguno de los signos y síntomas clínicos del SIRS, por sí solo, es suficiente para hacer un diagnóstico de sepsis o para predecir el resultado del paciente. La evidencia sugiere que los umbrales informados por los estudios, para cualquier signo o síntoma, son inconsistentes entre sí (19-21).

Cuando se evaluó la Sepsis-3 pediátrica en una UCIP de la India que incluía una población más pequeña pero con una mortalidad por sepsis mucho más alta (40%), se observó una alta especificidad (identificando los casos más graves de sepsis),

pero con poca sensibilidad, porque no logró identificar 18% de los episodios de sepsis diagnosticados por la Conferencia de Consenso del 2005 (22).

Perspectivas de la investigación sobre las definiciones de sepsis en el paciente pediátrico en países con recursos limitados.

Las recomendaciones formuladas en este capítulo se basan en su mayoría en revisiones de estudios observacionales. Por estas razones esta conferencia consenso adaptó las definiciones expuestas y fueron sometidas a votación para generar una fuerza de recomendación de acuerdo a aquella que podría ser más aplicable en países de medianos y bajos ingresos. Se necesita desarrollar estudios prospectivos que permitan evaluar la capacidad de estas definiciones de detectar los niños con sepsis.

2. EPIDEMIOLOGIA Y PREVALENCIA DE LA SEPSIS EN LATINOAMERICA

Desde la adopción de iniciativas como los objetivos de desarrollo del milenio (2000), objetivos de desarrollo sostenible (2015) de la OMS o el *Programme of action at the international conference on population and development* (ICPD) se ha evidenciado una disminución en la mortalidad infantil a nivel mundial, particularmente en la población menor de 5 años con el consecuente aumento en la expectativa de vida al nacer en la mayoría de países que acogen estos planes de desarrollo (23). Sin embargo, factores socioeconómicos arraigados en los países de medianos y bajos ingresos impidió conseguir el objetivo de llevar a todos los países a una expectativa de vida superior a 75 años en el 2015 (23).

Las infecciones, principalmente del tracto respiratorio y gastrointestinal, ocupan el primer y tercer lugar entre las causas de muerte en niños menores de 5 años y el séptimo y sexto lugar entre niños de 5 a 14 años respectivamente (24), la mayor proporción de estas muertes se atribuyen a la sepsis y shock séptico.

En Latinoamérica no existe un sistema único de notificación regional de morbilidad y mortalidad. Los datos epidemiológicos de la carga de la sepsis son extraídos de

iniciativas particulares en investigación y de modelos matemáticos basados en estadísticas vitales, por lo que no es posible estimar la incidencia real (25).

Investigaciones como la de Souza (2016) que incluye datos de 21 hospitales de la región (Brasil, Argentina, Chile, Paraguay y Ecuador) describe frecuencias de 42.4% para sepsis, 25,9% para sepsis severa y 19,8% para shock séptico entre los pacientes hospitalizados en UCIP entre junio y septiembre de 2011 (26). El estudio de São (2015) reporta que la sepsis representa el 15% de los ingresos a UCIP (27). Las infecciones más frecuentemente asociadas a sepsis en las diferentes publicaciones tienen foco en sistema respiratorio (36.2-70.3%) y gastrointestinal (6.1-40%)(28-30). En Colombia Jaramilo-Bustamante y cols en 19 Unidades de Cuidado Intensivo Pediátrico encontró una mortalidad global del 18% y mayor riesgo de morir aquellos niños con sepsis menores de dos años, con falla orgánica múltiple o de escasos recursos y bajo nivel socioeconómico (30). Pavón reportó que el 24% de las defunciones en menores de 5 años en un municipio de Nicaragua en el año 2018 se atribuyeron a sepsis (33). Los factores asociados a mortalidad más estudiados son edad, puntajes de severidad al ingreso, disfunción orgánica, antecedentes de inmunodeficiencias y enfermedades crónicas (27-29).

Sin embargo, aunque el nivel de desarrollo puede desempeñar un papel importante, pareciera no ser absoluto en la incidencia de enfermedades infecciosas, pues en países desarrollados también se reporta disparidad, sugiriendo que otras condiciones pueden influir en la frecuencia de sepsis y sus desenlaces en una población determinada. En un estudio observacional multicéntrico en América Latina, en 21 UCIP, la presencia de comorbilidades y la edad más temprana se relacionaron con mayor mortalidad (28). En una cohorte multinacional de niños críticamente enfermos con sepsis grave del estudio SPROUT, la lesión renal aguda séptica se asoció con mayor mortalidad y con nuevas discapacidades (35).

Estudios epidemiológicos realizados en países en desarrollo, demostraron una mayor prevalencia de sepsis en la población pediátrica que la reportada en los países desarrollados (25). La tasa de mortalidad por sepsis en niños en las unidad de cuidados intensivos pediátricas (UCIP) de países en desarrollo puede ser

superior al 50% y hasta el 80% de las muertes de niños menores de 4 años en la UCIP pueden clasificarse como relacionadas con la sepsis (36). En un estudio ecológico en un municipio de Honduras, se encontró que las muertes en menores de 5 años estaban relacionados con sepsis y malformaciones congénitas, y la mayor proporción provenían del área rural (11). En un estudio prospectivo en El Salvador de pacientes con leucemia entre 0 y 16 años, se determinó los factores relacionados para la incidencia de sepsis y el inicio de tratamiento antibiótico, de 215 pacientes, el 17% desarrolló sepsis y el 2,6% fallecieron, el analfabetismo materno se relacionó de una forma estadísticamente significativa con mayor tiempo para la consulta y la incidencia de la sepsis y la mortalidad fue mayor en los hogares con un ingreso anual familiar < \$2000 US (37,38).

Perspectivas de la investigación en países con recursos limitados.

Es importante abordar los factores específicos de la enfermedad y del entorno para mejorar el rendimiento de las intervenciones en sepsis en población pediátrica en los países de ingresos bajos y medianos. La variabilidad en los registros, en las definiciones, en el comportamiento clínico y epidemiológico de la sepsis y sus desenlaces disimiles, implica una barrera en la toma de decisiones en clínica, en investigación y en el establecimiento de políticas en salud pública relacionadas. Los sistemas de salud de los distintos países y regiones deben movilizar recursos con planeación detallada para trazar estrategias a corto y largo plazo que promuevan el desarrollo de proyectos de investigación globales y/o tecnologías en salud en pacientes pediátricos con sepsis.

3. BUNDLES Y ATENCIÓN INICIAL EN PAISES CON RECURSOS LIMITADOS

3.1. Se sugiere que una vez hecho el diagnóstico de sepsis se realicen intervenciones de acuerdo a los tiempos recomendados para realizar cada una de ellas, las cuales deben ser reforzadas y universalmente utilizadas. (*Recomendación fuerte a favor, Bajo nivel de evidencia*).

3.2. Se recomienda solicitar oportunamente asesoría al centro de derivación, ya sea de pediatra, médico de emergencia o intensivista, para sugerencias de tratamiento. En forma conjunta con el centro de derivación, se debe decidir el momento oportuno de traslado, condiciones clínicas previas a este (estabilización), equipo humano de traslado y medio de transporte. (*Recomendación fuerte. Bajo nivel de evidencia*).

3.3. Se recomienda usar de manera sistemática el *Triángulo de Evaluación Pediátrica (TEP)* para la evaluación inicial de un niño con sepsis. Se recomienda no esperar los resultados de exámenes de laboratorio para iniciar tratamiento. (*Recomendación fuerte – Bajo nivel de evidencia*).

3.4. Se sugiere conocer el contexto (antecedentes clínicos, sistema de salud) de los niños con sepsis para determinar el riesgo de algunas enfermedades virales y parasitarias prevalentes en cada país, que requieran intervenciones y precauciones especiales. (*Recomendación débil, bajo nivel de evidencia*).

3.5. Se sugiere considerar la aplicación simultánea del *Bundle* (paquete de medidas) para choque séptico en la primera hora de atención. En el mismo paquete de medidas se debe incluir *Bundle* de reconocimiento, de resucitación, de estabilización y de control de procesos. Las primeras intervenciones deben incluir: canalizar accesos venosos periféricos (idealmente en los primeros cinco minutos), administrar oxígeno (en presencia de hipoxemia), iniciar antibiótico en la primera hora y vasoactivos por vena periférica si no se tiene acceso central y aplicar la estrategia de reanimación hídrica sugeridas en este consenso. (*Recomendación fuerte, bajo nivel de evidencia*).

Racionalización

Los paquetes de medidas (*Bundles*), consisten en la aplicación de intervenciones basadas en la mejor evidencia disponible que realizadas en conjunto tienen mejor impacto que si se realizan de manera independiente (39,40). En el ámbito de cuidados intensivos pediátricos, la implementación de paquetes de medidas de

cuidado ha sido exitoso en el control de la neumonía asociada a ventilación mecánica como también en otras infecciones asociadas a la atención en salud (41).

Las enfermedades infecciosas y la sepsis son causas frecuentes de mortalidad en la población pediátrica en países de bajos y medianos ingresos (42), solo superadas por las complicaciones perinatales (43-46). De manera particular en Latinoamérica que es una región diversa en aspectos geopolíticos, de desarrollo económico y humano, lo que incide directamente en la estructura de los sistemas de salud y la accesibilidad a los mismos. Estas diferencias también se observan dentro de un mismo país al considerar regiones urbanas y suburbanas. González et al describieron en una de las principales zonas urbanas de Latinoamérica como es la Región Metropolitana de Santiago de Chile, que, en comunas separadas por menos de 5 km, la mortalidad infantil aumentaba hasta 4 veces, siendo la estructura socioeconómica entre ellas la principal diferencia (47).

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) la cantidad de médicos por 100.000 habitantes puede variar hasta casi 4 veces en los diferentes países latinoamericanos y más de 30 veces si consideramos la macro región Latinoamérica y el Caribe (48). Esto explica el porqué en Latinoamérica la mayoría de los niños graves son atendidos inicialmente por médicos generales o profesionales de salud no médicos en zonas urbanas y suburbanas. En zonas rurales frecuentemente la atención inicial es entregada por técnicos no profesionales.

En Latinoamérica como en otras partes del mundo siguen siendo la diarrea e infecciones respiratorias las causas principales de mortalidad en pediatría (49,50). Sin embargo, existen variaciones importantes de la frecuencia de enfermedades infecciosas en distintas regiones de América Latina. Ejemplos evidentes son el dengue hemorrágico (51-53) y la malaria (54), presentes en la región amazónica y prácticamente inexistente en la región andina al sur del Trópico de Capricornio. También se deben considerar las alteraciones fisiológicas existentes en las distintas zonas, derivadas de las intrincadas características socioculturales, económicas y

geográficas. El estado nutricional es un buen modelo de esta diversidad. Datos recabados por la Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación (FAO, del acrónimo en inglés *Food and Agriculture Organization of the United Nations*) señalan que la desnutrición crónica afecta a alrededor del 10% de los niños en Latinoamérica, mientras que el sobrepeso y la obesidad infantil es la mayor del mundo con un 7.5% (55). En el niño séptico los resultados de distintas intervenciones, como por ejemplo la administración de fluidos (56), pueden ser diferentes según su estado nutricional, con drásticas consecuencias para la progresión a falla de órganos (57,58) y, eventualmente, la muerte (57-62).

En Latinoamérica existen niños que son atendidos en condiciones similares a países de altos ingresos del hemisferio norte y otros, quienes reciben cuidados equivalentes a zonas carentes de recursos, como el la región Indoasiática, el Sudeste Asiático y África. No es de extrañar que, ante este escenario de inequidad, los niños latinoamericanos gravemente enfermos pueden comportarse como la cohorte descrita por Maitland K et al. en estudio FEAST (63) y otros como lo reseñado por Inwald DW et al (64) en el estudio FISH. Por esto es necesario que en cada región se realice educación a los miembros profesionales y no profesionales del equipo sanitario, padres y familia, así como a la población general sobre infecciones y sepsis. Esto último debe ser ajustado a un lenguaje accesible al público general, en el idioma local en el contexto de su cultura, como también en consideración a los recursos de salud con que se cuenta. En base a esto, los sistemas de salud, junto al equipo sanitario deben realizar un paquete de medidas ajustado a la población atendida y a los recursos disponibles (65). . Es imprescindible realizar recomendaciones no solo destinadas a los profesionales especialistas en ámbito académico hospitalario, sino también orientadas a situaciones dónde no existe un manejo avanzado de la vía aérea, no es posible disponer de un acceso venoso oportunamente y existen recursos limitados (66,67).

Perspectivas de la investigación para países con recursos limitados.

Es países de bajos y medianos recursos es muy importante evaluar el contexto de atención, la disponibilidad de recursos y el acceso a los sistemas de salud. Deben desarrollarse investigaciones que evalúen el impacto de estas desigualdades en los desenlaces para diseñar estrategias que permitan mejorar los resultados en niños con sepsis.

4. RECONOCIMIENTO TEMPRANO Y ESCALAS DE GRAVEDAD

4.1 En el reconocimiento temprano de la sepsis en niños se recomienda tener en cuenta los criterios clínicos que se describen en el texto, percepción del equipo tratante y los padres respecto a gravedad de la enfermedad así como la presencia de comorbilidades. (*Recomendación fuerte. Bajo nivel de evidencia*).

Racionalización

La detección sistemática de sepsis en niños se basa en la premisa de que el reconocimiento temprano conducirá a un inicio más oportuno del tratamiento, lo que se traducirá en disminución de la morbimortalidad (68-70). Todos los niños que ingresan tanto a urgencias como a la UCI, deben ser evaluados para detectar la presencia de signos y síntomas sugestivos de sepsis. Dentro de los criterios de reconocimiento temprano a tener en cuenta en países con recursos limitados se incluyen (71-78):

*Fiebre o hipotermia (temperatura $\geq 38^\circ$ o $< 36^\circ$)

*Signos de infección: respiratoria (tos, dificultad respiratoria); gastrointestinal (vómito, diarrea, dolor abdominal, disminución de la ingesta); neurológica (alteración del sensorio, rigidez de nuca) genitorurinaria (disminución de la diuresis, disuria); piel y partes blandas (dolor, edema o exantema) osteoarticular (inflamación articular)

*Signos afectación de la perfusión: taquicardia, llenado capilar > a 2 segundos, extremidades frías, disminución del flujo urinario, Saturación de O₂ < de 92%, piel moteada o petequias, asimetría de pulsos centrales y periféricos.

*Cambios del estado mental: confusión, letargia, inconsolabilidad

*Percepción del equipo tratante y de los padres respecto a la gravedad de la enfermedad del niño y su estado general.

*Presencia de condiciones de alto riesgo (cáncer, leucemia, asplenia, inmunosupresión, desnutrición, cirugía reciente, significativo retraso del desarrollo, enfermedad crónica, hospitalización reciente, dispositivos invasivos (válvulas o derivaciones).

La evaluación de los datos clínicos debe realizarse con ayuda de una herramienta de detección precoz que tenga en cuenta las condiciones del paciente, adaptada a los recursos disponibles y los procesos de cada institución (75) y que incluya criterios simples, rápidos y útiles aplicables en todos los medios incluso fuera de la PICU (71-79).

4.2 Se sugiere el uso de procalcitonina asociado o como alternativa a la proteína C reactiva como complemento a la evaluación clínica, según la disponibilidad de cada centro hospitalario, para orientar el posible diagnóstico de sepsis bacteriana. *(Recomendación fuerte a favor, Bajo nivel de evidencia)*

Racionalización

La proteína C reactiva (PCR) es un reactante de fase aguda que es producido en el hígado y liberado entre 4 a 6 horas posterior a una injuria de los tejidos por estímulo de diferentes citoquinas. La procalcitonina (PCT), precursor de la hormona calcitonina, es sintetizada por las células T de la glándula tiroides, pero en condiciones fisiológicas en pacientes sanos es indetectable (80-82). En el contexto de infecciones bacterianas la PCT es más específica para infecciones bacterianas que virales y ofrece un potencial atractivo como biomarcador para diferenciar pacientes con sepsis bacteriana de otras causas de infección (83).

Un estudio prospectivo que incluyó 408 pacientes, entre 3 y 36 meses de edad, admitidos en un departamento de emergencias, con fiebre sin foco y en los que se midió al ingreso neutrófilos, recuento de glóbulos blancos, PCR y PCT mostró que solo la PCT (OR: 1.32; IC 95% : 1.11-1.57; P < 0.001) y la PCR (OR: 1.02; IC 95%: 1.01-1.03; P < 0.001) se asociaron como predictores de infección bacteriana severa (80). En forma similar, en un estudio prospectivo que incluyó 85 pacientes ingresados en UCIP con sospecha de sepsis y SIRS y en el que se midieron 8 biomarcadores, la medición de PCR con valores <4 mg/dl y PCT <1,75 ng/ml identificaron niños críticos con bajo riesgo de sepsis bacteriana con un valor predictivo negativo de 0.9 (IC95% 0.79 –1.0) (81). Simon y col, en un estudio realizado en 64 pacientes en UCIP con diagnóstico de SRIS y en quienes se realizó PCR, PCT y cultivos concluyeron que la medición en conjunto de la PCT y la PCR mejoró el diagnóstico con exactitud de sepsis bacteriana temprana en un 74% en pacientes con SIRS, comparando con los niveles de PCT aislados (79).

4.3 No puede recomendarse el uso de la ferritina como biomarcador prioritario en la evaluación inicial, dado que no está definido el punto de corte, es inespecífico y no es una prueba ampliamente disponible. (*Recomendación fuerte en contra. Bajo nivel de evidencia*).

Racionalización

La ferritina es una proteína de fase aguda cuya elevación sugiere importante inflamación sistémica con formación de inflamosoma, citoquinas proinflamatorias y precipitación de muerte celular regulada patrón piroptosis (84-88). En estudios realizados en América Latina por Toniel et al en pacientes con alta prevalencia de anemia ferropénica se ha encontrado que un incremento en más de 10 veces su valor basal se asocia a un aumento de 5 veces la mortalidad (86). No obstante, no es claro su punto de corte y es una prueba poco específica. Su interpretación en conjunto con otros biomarcadores inflamatorios como la proteína C reactiva puede ser más útil y dar más información que guíe las intervenciones de acuerdo a la

severidad de enfermedad (79-81). Se necesitan estudios para establecer cual es su punto de corte asociado a peores desenlaces en niños con sepsis.

4.4 No se recomienda el uso de lactato sérico para la estratificación de los pacientes. Su medición seriada y evaluación de cambio en el tiempo puede ser útil como seguimiento y guía de resucitación. (*Recomendación fuerte a favor. Bajo nivel de evidencia*)

Racionalización

La medición y el aclaramiento de lactato desde el ingreso y durante las primeras horas de la reanimación puede ser útil en niños con sepsis (89). Es una medida indirecta y tardía de la perfusión y su elevación o en ascenso se relaciona con peores desenlaces (90, 91). La disminución del valor del lactato de un 10% de su valor inicial durante las primeras 6 horas se ha asociado a mejores resultados. Se ha visto mayor mortalidad en los pacientes con una depuración de lactato sérico menor al 10%, con nivel sérico de lactato > a 4 mmol/L en las primeras 6 horas.(92) Se recomienda evaluar la tendencia del lactato adicionando la valoración clínica del paciente así como otros datos de disfunción orgánica. Existe tendencia a aceptar un valor de corte como anormal superior 2 mmol/L para unificarse con el concepto manejado en adultos, aunque se necesitan estudios en niños que avalen esta práctica. Un estudio realizado en un país con recursos limitados encontró que en niños con sepsis se correlacionan los valores obtenidos de muestras arteriales con aquellos obtenidos de muestras venosas centrales, ($\rho=0.86;p<0.001$) particularmente en aquellos niños pequeños en quienes obtener una línea arterial puede ser difícil o demorado (93).

4.5 Se sugiere considerar el uso de una escala de disfunción orgánica (por ejemplo: pSOFA o PELOD-2) como predictor de mortalidad en la evaluación inicial y evolución de los pacientes con sepsis. (*Recomendación fuerte a favor, bajo nivel de evidencia*)

Racionalización

El uso de puntajes de disfunción orgánica estandarizados, adaptados a la edad pediátrica, es un requisito para identificar el riesgo de mortalidad en niños con diagnóstico de sepsis (94-100). Los criterios de Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SRIS), frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, recuento de leucocitos y temperatura, son altamente sensibles pero su especificidad es baja lo cual limita su utilidad en la práctica diaria (101).

Se han propuesto distintas escalas, como el Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) ajustado a edad, el pediatric SOFA (pSOFA) y el Pediatric Logistic Organ Dysfunction Score 2 (95,102,103)) y sus versiones rápidas Quick PELOD, Quick SOFA, Quick SOFA L(102-106).

En la evidencia revisada tanto SOFA ajustado a edad, pSOFA como PELOD 2 muestran una adecuada capacidad de discriminación para la predicción de mortalidad en la UCIP o en el hospital en las poblaciones de altos recursos en las que fueron desarrollados (95). A diferencia de PELOD 2, pSOFA y SOFA adaptado a edad han sido validados en forma prospectiva en poblaciones de menores recursos presentando adecuada capacidad de predicción de mortalidad (96,99). En base a lo expuesto y a la sencillez de su aplicación, recomendamos considerar el uso de pSOFA o PELOD-2 en la evaluación de los pacientes con sepsis en países con bajos y medianos ingresos y consideramos necesaria su validación en una muestra representativa local.

4.6 Se recomienda el uso de PIM3 (*por sus siglas en inglés - Pediatric Index of Mortality*) como predictor de mortalidad al ingreso en la UCIP. (*Recomendación fuerte a favor. Bajo nivel de evidencia*).

Racionalización

Al ingreso en UCIP, las distintas escalas de disfunción orgánica PELOD, PELOD 2, pSOFA no han presentado desempeño superior a las escalas inespecíficas de predicción de mortalidad como Pediatric Risk of Mortality (PRISM) o Pediatric Index of Mortality (PIM) (103-105). Las escalas de predicción de mortalidad deben estar validadas en la región o país donde se pretendan utilizar y deben ser actualizadas

de acuerdo a los avances de la medicina crítica. Considerando que PIM3 y su versión previa PIM2 , han sido validados en países de LATAM presentando adecuada capacidad de predicción de mortalidad, sumado a la sencillez de su construcción, recomendamos el uso de PIM3 en la región (105,106).

4.7 Recomendamos utilizar la escala FSS (*escala de estado funcional por sus siglas en inglés*) para evaluar la morbilidad de los pacientes con sepsis medida al alta de la UCIP y del hospital. (*Recomendación fuerte a favor. Bajo nivel de evidencia*)

Racionalización

Al momento de evaluar los resultados en los pacientes pediátricos con sepsis es importante la medición objetiva de la morbilidad. La escala FSS es útil para evaluar la morbilidad de los pacientes con sepsis dada su integralidad y considerando que permite una evaluación objetiva aun en los pacientes con comorbilidades previa. (107,108).

Perspectivas de investigación para países con recursos limitados

Las recomendaciones formuladas en este capítulo se basan en su mayoría en estudios con bajo nivel de evidencia. Existe escasas publicaciones desarrolladas en la región. Se deben desarrollar estudios que permitan validar en muestras locales, escalas de severidad, para medir el impacto de la sepsis en la población infantil de Latinoamérica y en países con recursos limitados y establecer su capacidad de predecir mortalidad y morbilidad ajustada a los contextos.

5. SISTEMAS DE ADMINITRACIÓN DE OXIGENO Y MANEJO VENTILATORIO

5.1 Se recomienda administrar oxígeno mediante CPAP de burbuja o ventilación no invasiva, en niños con sepsis con insuficiencia respiratoria, en países de recursos limitados cuando no sea posible o seguro usar la ventilación mecánica invasiva. (*Recomendación fuerte, Bajo nivel de evidencia*).

Racionalización

En la atención inicial del paciente con sepsis con compromiso de la función respiratoria se utiliza la oxigenoterapia para mantener una saturación transcutánea de oxígeno adecuada de acuerdo a la altura sobre el nivel del mar en que se encuentre el paciente, especialmente en países de bajos y medianos recursos que suelen tener una geografía muy variable. (109,110). Para ello, se debe utilizar el dispositivo que este disponible como cánulas de oxígeno o mascarillas faciales adecuadas para el tamaño del niño.

No hay ensayos clínicos randomizados que comparen el uso de ventilación mecánica invasiva con ventilación no invasiva (CPAP o BIPAP) en el tratamiento inicial de pacientes pediátricos con sepsis y falla respiratoria. No obstante, en pacientes con PARDS leve asociado a sepsis, sin una indicación obvia de intubación, que responden bien a la reanimación inicial y que no presentan disfunciones de órganos se puede hacer un primer intento con ventilación no invasiva. (111,112) En países con recursos limitados, la ventilación mecánica invasiva no se encuentra siempre disponible en todos los escenarios de atención.

Creemos que una cánula de alto flujo o ventilación mecánica no invasiva, especialmente CPAP de burbujas, puede ser una buena opción para administrar oxígeno a pacientes con sepsis en el contexto de bajos recursos. Un estudio de Chisti (112) en Bangladesh, comparó la administración de oxígeno a través de 3 dispositivos (CPAP de burbujas, oxígeno por bajo flujo y cánula nasal de alto flujo) en pacientes con neumonía grave e hipoxemia. Se asignaron al azar 255 niños para recibir una de las tres intervenciones. El estudio tuvo que interrumpirse antes de tiempo debido al aumento de la mortalidad en los pacientes que recibieron oxigenoterapia de bajo flujo (convencional). No hubo diferencia en el éxito del tratamiento entre los pacientes que recibieron oxígeno con CPAP de burbujas o cánula nasal de alto flujo (CNAF).

En este sentido, en lugares donde no exista disponibilidad de acceso a PICU o de ventilación mecánica invasiva, o no exista personal entrenado en manejo de la vía aérea pediátrica, la oxigenoterapia puede administrarse mediante ventilación no invasiva o CPAP de burbuja en pacientes críticos e hipoxémicos con neumonía y sepsis (113-116). No obstante, cuando se disponga de PICU o recurso humano calificado para intubación debería considerarse la ventilación mecánica invasiva en niños con sepsis e insuficiencia respiratoria porque mejora la perfusión tisular y proporciona una oxigenación adecuada al disminuir el trabajo respiratorio, especialmente en los casos de choque séptico. Además, ante la posibilidad de broncoaspiración, puede ser más seguro tener una vía aérea garantizada si el paciente tiene inestabilidad hemodinámica causada por shock. (117-120)

5.2 No recomendamos realizar una intubación inicial inmediata en los niños con choque séptico. Esta indicada en casos de apnea y coma, o no respuesta al tratamiento inicial.

(Recomendación fuerte, bajo nivel de evidencia).

Racionalización

No existen ensayos controlados aleatorizados e incluso estudios observacionales para la intubación traqueal inmediata en pacientes con shock séptico sin insuficiencia respiratoria en comparación con el procedimiento realizado tardíamente o incluso sin intubación traqueal. En estas situaciones considerar el contexto, la disponibilidad de recursos es muy importante. En muchos países de bajos y medianos ingresos no se cuenta con personal entrenado para practicar intubación orotraqueal en estos pacientes (121).

5.3 Se recomienda realizar intubación endotraqueal y soporte respiratorio invasivo cuando existe deterioro o no mejoría de la función respiratoria o cardiovascular con las medidas iniciales de soporte en niños con choque séptico. Debe garantizarse

una buena reanimación hídrica e infusión de fármacos vasoactivos en caso de ser necesario previo a la intubación. (*Recomendación fuerte, bajo nivel de evidencia*).

5.4 Se recomienda las siguientes metas en niños con sepsis con soporte en ventilación mecánica invasiva: mantener normoxemia ($paO_2 \geq 60$ mmHg o $SaO_2 \geq 90\%$), mantener saturaciones 90-94% en pacientes con SDRAp (*síndrome de dificultad respiratorio agudo pediátrico*) leve con PEEP <10 cm/H₂O . Para pacientes con enfermedad pulmonar grave y para evitar parámetros ventilatorios iatrogénicos (no protectores) podemos mantener saturaciones $\geq 88\%$ (88-92%) (*Recomendación fuerte, bajo nivel de evidencia*).

Racionalización

La ventilación mecánica juega un rol importante en el tratamiento de la sepsis con afectación pulmonar y sin ella, permitiéndolo realizar un adecuado intercambio gaseoso (mejorando la hipoxemia y la acidosis respiratoria), disminuyendo el trabajo respiratorio y el consumo de O₂. Sin embargo, puede también causar daño pulmonar asociado, conocido como VILI (ventilator induced lung injury) por lo que debería ofrecerse lo que se conoce como ventilación protectora pulmonar (123-128). No existiendo evidencia específica para sepsis, la recomendación de metas de oxigenación se basa en las de los consensos Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference (PALICC/PEMVECC) (111,116,129), respecto de titular las saturaciones de acuerdo a la gravedad del paciente, manteniendo saturaciones $\geq 90\%$ asociadas a la menor presión media de la vía aérea (Paw) que permita esa saturación.

5.5 Se recomienda en niños con sepsis en soporte con ventilación mecánica la utilización de presión meseta menor o igual a 30 cm H₂O con volúmenes corrientes de 5-8 ml/kg en aquellos pacientes con baja distensibilidad pulmonar o elastancia elevada. En pacientes con elastancia pulmonar disminuída para obtener saturaciones entre 88% -92% se pueden utilizar volúmenes corrientes más elevado

manteniendo presión meseta menor o igual a 30 cm H₂O. (*Recomendación fuerte, bajo nivel de evidencia*).

Racionalización

No está claro en pediatría limitar los volúmenes corrientes (Vt) para evitar el VILI, ya que no es evidente que el aumento del volumen corriente se asocie a un empeoramiento de la evolución en el SDRA pediátrico (113,129) . Los principios rectores del SDRA para la ventilación protectora en pacientes adultos incluyen limitar las presiones de distensión (presión de meseta y presión de conducción) además de la limitación del volumen corriente (124,130-134). Los picos de presiones altas se han asociado con un empeoramiento de la progresión en el SDRA pediátrico, pero no está claro si este hecho es la causa o simplemente refleja una lesión pulmonar más grave (118,122).

En el año 2014, Jager P y colaboradores (125) realizaron un metaanálisis de 8 estudios observacionales y evaluaron diferentes volúmenes tidal (menor a 7 ml/k; menor a 8 ml/Kg; 10 ml/Kg; 12 ml/Kg) y no encontraron diferencias en la mortalidad de los pacientes pediátricos en ventilación mecánica. Los niños presentan compliamente del sistema respiratorio más elevada que los adultos y por ende cuando son ventilados en modos controlados por presión podrían lograrse Vt más elevados. No podemos recomendar la utilización de Vt altos en la actualidad, debido a la falta de estudios randomizados y controlados. No obstante la mayoría de los miembros de este consenso sugiere usar volúmenes corrientes de 5-8 ml/kg limitando volúmenes más altos para condiciones particulares siempre y cuando la presión meseta se mantenga menor a 30 cm/H₂O.

La presión meseta está relacionada con los Vt utilizados y la distensibilidad pulmonar, volúmenes pequeños con distensibilidad elevada lograrán una presión menor y visceversa (126,129, 135). En el año 2000, el estudio ARDS network, demostró una disminución de la mortalidad y un aumento de los días sin respirador con la utilización de Vt bajos y Presión Plateau menor de 30 cm H₂O en pacientes

adultos con injuria pulmonar aguda y distress respiratorio.(131) No hay estudios randomizados y controlados en niños para conocer si el uso de Vt bajos o altos se asocian a mejores desenlaces.

Dos estudios observacionales, Arduini (114) identificaron aumento de la mortalidad en pacientes pediátricos con injuria pulmonar con presión inspiratoria, presión media de la vía aérea y PEEP elevadas. PALICC) (111) en 2015 y Paediatrics Mechanical Ventilation Consensus Conference (PEMVECC) (116) en 2017 recomiendan entre 28 y 32 cm de H₂O de acuerdo a la distensibilidad de la pared torácica.

5.6 Se recomienda en niños con sepsis en ventilación mecánica la utilización del PEEP necesario para obtener la mejor distensibilidad posible, una saturación arterial superior o igual a 90% o PaO₂ de 60 mmHg con una FIO₂ menor o igual a 0.6. *(Recomendación fuerte, evidencia de moderada calidad).*

Racionalización

La utilización de PEEP en la ventilación mecánica ayuda a obtener más alveolos funcionantes, prevenir y evitar colapso al final de la espiración, evitar la apertura y cierre cíclico de los alveolos, disminuir la tensión superficial de los mismo y mejorar la oxigenación ya que aumenta la capacidad residual funcional, redistribuye el agua vascular extrapulmonar y mejora la relación V/Q (130, 132-135). La utilización de PEEP excesiva lleva a la sobredistensión alveolar, aumento del espacio muerto, disminución del gasto cardiaco y la aparición de shunt con disminución de la oxigenación.

Los pacientes tienen diferentes respuestas a la PEEP y la misma debe ajustarse de acuerdo a la evolución gasimétrica y radiológica en cada paciente. Brie et al (132) y Phoenix et al (133) en estudios sobre peep alta vs baja en pacientes adultos con injuria pulmonar y ARDS encontraron mejor sobrevida en el grupo más grave con PEEP alta, sin aumento de barotrauma. En el año 2013, el grupo Cochrane realizó una revisión sistemática comparando diferentes valores de PEEP con iguales VT,

no encontrando diferencias en la mortalidad al alta hospitalaria, sin aumento del barotrauma y con mejoría de la oxigenación en aquellos pacientes con PEEP alta (134). En pacientes pediátricos, Khemani y cols analizaron más de 1100 paciente con ARDS pediátrico, que fueron tratados con PEEP menores a las utilizadas en el estudio ARDS net para una FIO₂ determinada, encontrando una mortalidad mayor en estos pacientes (135).

Teniendo en cuenta estos estudios el panel concluyo que es importante utilizar niveles de PEEP adecuados para cada paciente de acuerdo al nivel de hipoxemia. En casos de sepsis que induce PARDS con niveles altos de FiO₂ (mayor a 0.6) o hipoxemia persistente es razonable considerar niveles altos de PEEP (mayor a 10 cm/H₂O) para alcanzar las metas de ventilación mecánica vigilando siempre sostener un nivel de presión meseta menor a 30 cm/H₂O.

5.7 Se recomienda considerar la utilización de VAFO en la insuficiencia respiratoria refractaria a otras medidas convencionales, cuando no se logran las metas de oxigenación o ventilación, o cuando para lograrlas se tienen que usar parámetros de VM convencional no protectores como son: presión meseta mayor a 30 cm/H₂O, driving pressure > 15 cm/H₂O y FIO₂ mayor a 0.6. *(Recomendación fuerte, bajo nivel de evidencia)*.

No existen estudios randomizados acerca del uso de VAFO en insuficiencia respiratoria pediátrica en la era de la ventilación protectora (136,137). Actualmente esta finalizando un ensayo con VAFO y posición prono en niños con falla respiratoria que permitirá establecer cual estrategia puede asociarse con menos días de ventilación mecánica y mortalidad (138). En países con recursos limitados pero que dispongan de la tecnología para ofrecer VAFO de manera segura puede considerarse como una alternativa cuando la ventilación mecánica convencional no está siendo protectora dado la severidad del PARDS asociado a sepsis.

Perspectivas de investigación para países con recursos limitados

Debemos desarrollar investigaciones en niños que viven en países de bajos y medianos ingresos con sepsis y falla respiratoria. Aclarar cuales son las mejores estrategias de ventilación, los límites de la ventilación mecánica protectora y si el soporte inicial con métodos no invasivos en países con recursos limitados puede ser igual de efectivo o no a inicio precoz de ventilación mecánica invasiva.

6. REANIMACIÓN HIÍDRICA

6.1 Se recomienda en los sistemas de salud con disponibilidad limitada de cuidados intensivos y en pacientes sin hipotensión no administrar fluidos en bolo e iniciar fluidos de mantenimiento (*Recomendación fuerte, evidencia de alta calidad*).

6.2 Se recomienda en sistemas de salud con disponibilidad de UCI, durante la reanimación inicial en presencia de hipotensión, administrar 10 ml/kg en bolo (hasta 40 ml/kg) durante la primera hora. Se debe realizar monitoreo de marcadores clínicos de gasto cardíaco y discontinuar si se desarrollan signos de sobrecarga de líquidos (*Recomendación fuerte, Bajo nivel de evidencia*).

6.3 Se recomienda en sistemas de salud con disponibilidad de UCI, en ausencia de hipotensión o signos de hipovolemia grave, o en caso de lesión pulmonar o disfunción miocárdica grave, considerar una tasa más baja de reanimación hídrica (bolos de 5 – 10 ml/kg (*Recomendación fuerte, bajo nivel de evidencia*)).

6.4. Se recomienda individualizar para cada paciente la estrategia de administración de líquidos. Se debe considerar una tasa más alta (hasta 60 ml/kg con disponibilidad de UCI o 40 ml/kg sin disponibilidad) en casos de hipovolemia evidente, pérdidas aumentadas o tercer espacio cuando cursen con hipotensión (*Recomendación fuerte, evidencia alta calidad*).

Racionalización

Durante la primera fase de reanimación hídrica, el objetivo principal de la terapia hemodinámica es alcanzar un adecuado gasto cardíaco que evite el colapso cardiopulmonar (139-144). En esta etapa en pacientes hipotensos, los fluidos se deben administrar con urgencia sin usar ningún predictor de respuesta a fluidos. No obstante, en otros escenarios de pacientes no críticos el uso y abuso de los bolos de cristaloides lleva con frecuencia a peores desenlaces y más necesidad de soportes y con frecuencia no son reconocidos por el personal de la salud tratante. (145-149).

Factores como acceso a la primera atención y nivel educativo de los cuidadores pueden ser extremadamente relevantes a la hora de establecer estrategias de reanimación con fluidos y el contexto siempre debe ser evaluado. A modo de ejemplo, la condición clínica de un niño con padres con buen nivel de educación puede hacer que realicen una consulta más rápida que un paciente que vive en una localidad rural y sus cuidadores tienen un nivel educativo menor que los puede llevar a consultar luego de 24 o 48 h de iniciada la sepsis, lo que es más acentuado en países de medianos y bajos ingresos (142,145). En este sentido, un estudio en países de medianos ingresos encontró que una estrategia educativa en el reconocimiento temprano de la sepsis y del choque séptico al personal de la salud, se asoció a reducción significativa en el tiempo de aplicación de los bolos de cristaloides y a menor tiempo de estancia hospitalaria (11.6 vs 7.9 días ; $p=0.03$) así como a menor necesidad de soporte en ventilación mecánica (25% vs 6%; $p=0.01$) (142).

Evidencia reciente ha cambiado la visión respecto a la reanimación con fluidos y ha llevado a ser más racional en su utilización. Tres ensayos clínicos aleatorizados (RCT) multicéntricos demostraron la ausencia de beneficio de bolos de fluidos comparado con tratamiento estándar en términos de desenlaces (139-141). En pediatría sin duda el principal estudio es el realizado por Maitland y cols, donde la

administración de bolos de fluidos aumentó significativamente la mortalidad en niños sépticos en África (143).

Una administración de volumen predefinida podría resultar en una resucitación insuficiente en algunos pacientes, y excesiva en otros, especialmente en aquellos con comorbilidades cardiovasculares, anemia crónica, malnutrición, insuficiencia renal, respiratoria crónica, intestinal, entre otros. Una administración indiferenciada de fluidos sin tener en cuenta el contexto y las comorbilidades puede resultar en un aumento de complicaciones y morbimortalidad. (145,147). De hecho, recientemente se ha encontrado que la sobrecarga hídrica es un factor independiente de mortalidad en pacientes sépticos (146,147). Adicionalmente, no todos los pacientes con sepsis con disfunción de órgano pueden requerir bolos de cristaloides. Esta estrategia debe reservarse para pacientes con clara presencia concomitante de disfunción cardiovascular (149). En una cohorte de niños latinoamericanos gravemente enfermos con sepsis de origen pulmonar, se observó que la utilización de una estrategia individualizada por marcadores dinámicos de precarga logró prevenir la sobrecarga hídrica, acortar la permanencia en ventilación mecánica, estadía en UCI y uso de hemoderivados (149).

6.5 Se recomienda utilizar soluciones de cristaloides balanceadas (lactato de Ringer o similares) para la reanimación hídrica de niños con sepsis (*Recomendación fuerte, Bajo nivel de evidencia*).

Racionalización

Además de las consideraciones importantes en la dosis y tiempo de administración de cristaloides en niños con sepsis con disfunción de órgano y choque séptico, en países de medianos y bajos ingresos, es muy importante considerar la composición de los mismos(150). Evidencia reciente de estudios preclínicos y en humanos han sugerido que el exceso de cloro y el PH ácido de la solución salina al 0.9% (SSN 0.9%) se asocia con elevación de biomarcadores de daño endotelial, glicocálix e inflamación (151-156). Estos hallazgos están en concordancia con estudios de

adultos en los que la reanimación hídrica con SSN0.9% se asocia a más frecuencia de lesión renal aguda, acidosis metabólica y mortalidad (157). En países de altos ingresos, un estudio observacional con un gran número de pacientes ha encontrado resultados similares en términos de peores desenlaces con el uso de SSN 0.9% frente a las soluciones balanceadas, especialmente en mortalidad (OR 0,79:IC95% 0.65-0.95) (158). En una cohorte de niños latinoamericanos con sepsis con disfunción de órgano cardiovascular o choque séptico que requerían reanimación hídrica con cristaloides, se encontró que el grupo que recibió soluciones balanceadas tenían menos lesión renal aguda (ORa 0.75:IC95% 0,65-0,64;p=0.006) , menos necesidad de terapia de remplazo renal (ORa 0.48:IC95% 0.36-0.64) y menor estancia en UCIP (159). En este sentido con la evidencia actual de la población de adultos y estudios realizados en países de altos ingresos así como en países de medianos y bajos ingresos parece razonable preferir el uso de soluciones balanceadas en la reanimación hídrica de los niños con sepsis.

Perspectivas de investigación para países con recursos limitados

Consideramos importante desarrollar ensayos clínicos que evalúen la eficacia y seguridad de las diferentes dosis y tipos de soluciones utilizadas para la reanimación hídrica en países de bajos y medianos ingresos y así establecer la mejor estrategia de tratamiento.

7. MANEJO VASOACTIVO

7.1 Se recomienda iniciar la administración de medicamentos vasoactivos después de 40 mL/kg de reanimación con líquidos, si el paciente aún presenta signos clínicos o monitoreo de hipoperfusión. Se puede empezar incluso antes de que se hayan administrado 40 mL/kg de expansión, si el niño muestra signos de sobrecarga de volumen u otras limitaciones para la administración de fluidos. *Recomendación fuerte, Bajo nivel de evidencia.*

7.2 Se recomienda que la adrenalina se utilice como fármaco de primera elección, reservando la noradrenalina para casos con evidencia clínica o monitoreo de baja resistencia vascular periférica. (*Recomendación fuerte, bajo nivel de evidencia*).

7.3 Recomendamos que la administración de medicamentos vasoactivos debe iniciarse independientemente del área en el hospital donde esté ubicado el paciente, utilizando acceso periférico (vasoactivos diluídos) o intraóseo y lo más pronto posible tan pronto se considere que sea necesario. (*Recomendación fuerte, Bajo nivel de evidencia*).

Racionalización

No hay estudios disponibles que comparen directamente la adrenalina con la noradrenalina (161-165). Sin embargo, existen evidencias de que, en comparación con la dopamina, la adrenalina se asocia con un menor riesgo de muerte y más días sin disfunción orgánica (166,167). Evidencias indirectas muestran que, en comparación con la dopamina, la noradrenalina se asocia con una menor mortalidad e incidencia de arritmias (168,169).

Teniendo en cuenta que la Campaña Sobreviviendo a la Sepsis sugiere no utilizar los signos clínicos al lado de la cama de forma aislada para categorizar el shock séptico en niños como "caliente" o "frío" (161), sugerimos que la adrenalina se utilice como fármaco de primera elección, reservando la noradrenalina para casos con evidencia clínica o monitoreo de baja resistencia vascular periférica. Cuando sea posible realizar una ecocardiografía, ultrasonido cardíaco u otra monitorización avanzada, la selección de la terapia vasoactiva debe guiarse por la fisiología individual del paciente (170,171).

No existen datos pediátricos que identifiquen cuándo el shock se vuelve "*refractario a los líquidos*" y, por lo tanto, indican el inicio de la administración de medicamentos vasoactivos. Sin embargo, existen evidencias de que el retraso en lograr la estabilización hemodinámica del paciente está relacionado con un peor pronóstico (162,172). Asimismo, se sabe que el traslado de pacientes críticos a unidades de

cuidados intensivos puede demorar demasiado, especialmente en sitios con escasez de camas críticas o cuando hay necesidad de traslado entre hospitales (162). Todos los agentes vasoactivos, incluidas la adrenalina y la noradrenalina, pueden iniciarse mediante acceso venoso periférico o intraóseo, si el acceso venoso central no está prontamente disponible, para evitar retrasos en la terapia (173,174). Sugerimos que la administración de medicamentos vasoactivos debe iniciarse independientemente de la ubicación del paciente, utilizando acceso periférico o intraóseo cuando sea necesario. Tan pronto como sea posible, los pacientes que no responden positivamente al tratamiento inicial deben ser trasladados a una unidad de cuidados intensivos y sometidos a la colocación de un acceso venoso central.

Perspectivas de investigación para países con recursos limitados

Es importante realizar diferentes estrategias de difusión en países de bajos y medianos ingresos de los conceptos de inicio precoz de vasoactivos cuando sea necesario, sin esperar tener disponible un acceso central. Este concepto es importante para niños críticos que consultan en áreas rurales donde no se dispone del recurso calificado para realizar este tipo de procedimientos, Se necesitan ensayos clínicos en niños que comparen los diferentes vasoactivos en términos de eficacia y seguridad en escenarios de recursos limitados.

8. MONITOREO

8.1 Se recomienda el monitoreo no invasivo para todo paciente que se encuentra en choque séptico que incluye temperatura, oximetría de pulso, presión arterial, diuresis y registro de electrocardiograma continuo (*Recomendación fuerte, Bajo nivel de evidencia*).

8.2 En niños con choque séptico se recomienda utilizar las variables hemodinámicas avanzadas como la presión arterial invasiva, ecocardiograma, medición de la saturación venosa central de oxígeno (ScvO₂) y si se encuentra disponible el

monitoreo del gasto cardiaco para guiar la resucitación y los cambios en el tratamiento de estos pacientes. (*Recomendación fuerte, Bajo nivel de evidencia*).

Racionalización

El manejo de la sepsis en pediatría debe acompañarse de un monitoreo hemodinámico temprano y eficiente que permita la identificación de la progresión a shock séptico, así como la mejoría del paciente con las intervenciones terapéuticas. El monitoreo mínimamente invasivo en niños con estados de shock que responden a fluidos es necesario, sin embargo, en aquellos pacientes con choque refractario se recomienda realizar monitoreo más avanzado. (175,176).

El monitoreo básico va dirigido a estabilizar la ventilación y la oxigenación logrando una circulación efectiva que garantice la entrega de oxígeno a los tejidos y evaluar la capacidad de utilización de este sustrato. Optimizar la perfusión tisular exige una frecuencia cardíaca normal para la edad con un tiempo de llenado capilar menor de 2 segundos, pulsos adecuados y extremidades cálidas. La presión arterial media debe mantenerse entre el percentilo 5 y 50 para la edad. El control de la diuresis tiene como meta obtener un gasto urinario mayor de 1 cc/kg/h. El monitoreo instrumental no invasivo debe estar presente en todos los pacientes sépticos y debe contar con registro electrocardiográfico continuo y la oximetría de pulso, presión arterial no invasiva y temperatura central y periférica, agregando la medición horaria de glucosa y calcio en las primeras horas de reanimación.(177)

El monitoreo invasivo está indicado cuando el niño se presenta con un shock refractario a fluidos y requiere el soporte de drogas inotrópicas y /o vasopresoras. La presión arterial invasiva con registro continuo brinda curvas y valores que permiten interpretar mejor el estado circulatorio de cada niño. Además, permite evaluar cambios en la variación de presión de pulso en los niños con ventilación mecánica y la respuesta a volumen que puede ser realizada con la elevación de los miembros inferiores.(178)

La utilidad de la Presión Venosa Central (PVC) para estimar volemia no tiene evidencia que permita recomendarla. La medición de PVC aislada tiene un valor

limitado pero sus tendencias y la morfología de la curva o el cambio frente a la terapia con líquidos o drogas vasoactivas puede proporcionar información útil sobre el estado hemodinámico general y la fisiología cardiovascular en niños críticamente enfermos. Los participantes de este consenso no recomiendan su uso en niños en países de bajos y medianos ingresos. (178).

La ScvO₂ es un biomarcador que en la fase de reanimación aporta datos relacionados a la utilización del oxígeno por parte de los tejidos. Los valores mayores de 70% no aseguran un estado óptimo de entrega y demanda de sustratos por lo que debe evaluarse con otras variables para realizar un adecuado enfoque diagnóstico de la condición circulatoria. Se ha visto que la monitorización continua de ScvO₂ debe usarse preferiblemente para titular la terapia en las primeras horas en niños con shock séptico, pero si no se cuenta con esta herramienta la monitorización intermitente puede considerarse.(179)

La ecocardiografía doppler como elemento de evaluación funcional al lado de la cama del paciente permite definir algunos aspectos como la función ventricular y el eventual compromiso cardíaco, la fracción de eyección ventricular y el índice cardíaco, ocupación de pericardio y en forma conjunta descartar derrame pleural. La estimación de la precarga mediante la variabilidad del colapso de la vena cava inferior es otro elemento para permitir aproximarnos a los determinantes en falla del gasto cardíaco. La ecocardiografía doppler se podría utilizar si se encuentra disponible como coadyuvante en el manejo del paciente en shock séptico.(179.)

Perspectivas de investigación para países con recursos limitados

Debe considerarse la realización de estudios multicéntricos que evalúen el poder predictivo y utilidad del monitoreo básico y avanzado en países con recursos limitados. En este sentido, es importante considerar el contexto y la disponibilidad de los recursos locales.

9. ANTIBIOTICOS

9.1 Se recomienda el inicio en la primera hora del diagnóstico del tratamiento antibiótico empírico de amplio espectro en todos los casos de choque séptico, basando su elección y dosificación en los patrones locales de resistencia antimicrobiana (*Recomendación fuerte, bajo nivel de evidencia*).

9.2 Se recomienda iniciar el tratamiento antibiótico lo antes posible, dentro de las primeras 3 horas tras el diagnóstico en pacientes pediátricos con sepsis con disfunción orgánica, pero sin datos de choque (*Recomendación fuerte, bajo nivel de evidencia*).

Racionalización

La indicación de la administración de antibióticos dentro de la hora del inicio del shock proviene en su mayoría de estudios observacionales en los que el retraso de la administración se relaciona con una mayor mortalidad (180-183) Por tal motivo en base a la evidencia disponible en estudios observacionales de centros pediátricos de tercer nivel y recomendaciones de expertos participantes en este consenso se considera que el antibiótico debe administrarse como máximo en la primera hora luego del reconocimiento del choque séptico (184,185). En diversos estudios de intervención mediante “*Bundles*” o paquetes de medidas, se ha observado que cuando los sistemas de emergencia detectan en forma precoz la presencia de sepsis y shock séptico la implementación de una serie de medidas que incluye la administración precoz del antibiótico (dentro de la primera hora) logran una reducción global de la mortalidad del 60 al 40% (186,187). Por otra parte, la administración precoz dentro de la hora inicial se relacionó con disminución en la estadía hospitalaria y menor progresión en la falla orgánica múltiple en niños. (188-197)

Se debe distinguir al grupo de pacientes en los que el “*diagnóstico de sepsis no es certero*” en países con recursos limitados o existe sepsis sin compromiso cardiovascular. En estos casos, en ausencia de shock el inicio del tratamiento antibiótico podría ser adecuado dentro de las 3 horas siguientes al diagnóstico (198) de acuerdo a estudios realizados en países de altos ingresos.

9.3 Se recomienda obtener muestras para hemocultivo (volumen según edad y peso) y otras localizaciones según la sospecha clínica del foco infeccioso antes del inicio del tratamiento antibiótico. En caso de que la extracción de muestras microbiológicas se realice después de la administración del tratamiento antibiótico, se recomienda tener en cuenta el tiempo transcurrido desde el inicio de éste para valoración de los resultados. (*Recomendación fuerte, bajo nivel de evidencia*).

Racionalización

En todos los casos se deben tomar hemocultivos previos al inicio del antibiótico. Adicionalmente se deben tomar muestras para cultivo de todo sitio probable de infección asociado a la sepsis e instaurar una terapia dirigida según los aislamientos (199). Se recomienda tomar al menos 2 muestras de hemocultivos y en caso de dispositivo intravascular (catéteres de larga permanencia) obtener un hemocultivo a través de este.

La administración de antibióticos no deben demorarse en niños en los que, por inestabilidad hemodinámica o alteración severa de la coagulación, la obtención de cultivos sea difícil. Se considera la sepsis y el shock séptico una urgencia infectológica por tal motivo la obtención de cultivos debe priorizarse, pero no ser motivo en la demora en la administración de tratamiento antibiótico empírico adecuado debido a la alta morbimortalidad asociada. En caso de no ser posible la toma de cultivos, (Ej. toma de líquido cefalorraquídeo en paciente con trastornos de la coagulación y meningitis), se iniciará el tratamiento antibiótico empírico y la toma de cultivos se diferirá para cuando la condición clínica del paciente lo permita. Esto es particularmente importante en países con recursos limitados y cuando los pacientes deban ser trasladados a sitios de mayor complejidad. En el *suplemento 2* se sugiere esquema antibiótico empírico según foco para niños que viven en países de bajos y medianos ingresos.

9.4 El tratamiento antibiótico empírico debe ser de amplio espectro y lograr adecuadas concentraciones en sangre y tejidos con el fin de brindar cobertura

adecuada para todos los posibles microorganismos involucrados causantes de la sepsis o choque séptico. (*Recomendación fuerte, bajo nivel de evidencia*).

9.5 La elección del tratamiento antibiótico empírico se debe realizar basada en datos epidemiológicos locales, edad, tipo de huésped (enfermedades subyacentes), procedimientos invasivos, sitio de infección, antecedentes de tratamientos antibióticos previos e infección o colonización por microorganismos multirresistentes (*Recomendación fuerte, bajo nivel de evidencia*).

9.6 En los pacientes con edad superior a 1 mes con choque séptico sin foco clínico de infección provenientes de la comunidad, debe considerarse la cobertura frente a *S pneumoniae*, *N. meningitidis*, *Haemophilus spp* y *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SAMR). En áreas de alta prevalencia de SAMR se puede considerar como tratamiento empírico la asociación de una cefalosporina de tercera generación junto con antibiótico con cobertura específica para SAMR (*Recomendación fuerte a favor, bajo nivel de evidencia*).

9.7. En niños con choque séptico se debe considerar la cobertura de bacilos Gram negativos cuando el foco clínico inicial es genitourinario o gastrointestinal. En pacientes inmunosuprimidos se debe brindar inicialmente cobertura empírica para enterobacterias betalactamasas de espectro extendido (BLEE) , *Pseudomonas* y *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina entre otros. (*Recomendación fuerte, bajo nivel de evidencia*).

9.8 En el caso de pacientes con choque séptico y antecedentes de colonización o posible infección fúngica se valorará agregar Anfotericina B complejo lipídico o liposomal o equinocandinas según corresponda (*Recomendación fuerte, bajo nivel de evidencia*).

9.9 Una vez confirmado el agente etiológico se adecuará el tratamiento definitivo al de menor espectro posible y menor toxicidad, según tipo de infección,

microorganismo y sensibilidad confirmada. En el caso de cultivos negativos se valorará el foco clínico de infección y la situación clínica del paciente, decidiendo de forma conjunta con Infectología (si existe disponibilidad) el esquema antibiótico con menor espectro posible según foco y tipo de infección (*Recomendación fuerte, bajo nivel de evidencia*).

9.10 En caso de sospecha de infección asociada a un dispositivo intravascular (catéteres de larga permanencia) se recomienda obtener un hemocultivo a través de éste además de los hemocultivos diferenciales. En caso de confirmarse debe ser retirado el dispositivo intravascular (*Recomendación fuerte, evidencia de moderada calidad*).

Racionalización

La mayoría de los episodios de sepsis en Pediatría son ocasionados por bacterias (bacilos Gram negativos o cocos Gram positivos). La prevalencia de estos microorganismos difiere según el tipo de huésped, sitio de infección, lugar de adquisición (hospitalaria o comunitaria) y área geográfica. Entre los más frecuentes predominan las bacterias (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* o *Neisseria meningitidis*, *Escherichia coli*, *Salmonella* entre otras) seguidas por los virus, los hongos y con menor frecuencia parásitos (198-204).

El tratamiento empírico se debe realizar basado en datos epidemiológicos locales, edad, tipo de huésped (enfermedades subyacentes), procedimientos invasivos, sitio de infección, antecedentes de tratamientos antibióticos previos, e infección o colonización con microorganismos multirresistentes. Los factores de riesgo para infección por estos gérmenes incluyen: hospitalización previa, prolongada, uso reciente de antimicrobianos, la colonización o infección previa por microorganismos multirresistentes y el riesgo de resistencia de los bacilos Gram negativos a los β -lactámicos y carbapenemasas que existen en algunas instituciones. En esta situación la recomendación es agregar un antibiótico suplementario al régimen empírico con cobertura para Gram negativos multirresistentes (por

ej., *Pseudomonas spp*, *Acinetobacter spp*, *Klebsiella* productora de carbapenemasas KPC, etc.) acorde a la epidemiología local.

En el caso de huéspedes inmunocomprometidos (neutropénicos febriles) se debe brindar inicialmente cobertura empírica cubriendo *enterobacterias* BLEE, *Pseudomonas*, SAMR, entre otros. Cuando estos pacientes ingresan en estado de choque o existe antecedentes de colonización o posible infección fúngica se valorará agregar Anfotericina B complejo lipídico o liposomal o equinocandinas.

Se considerará la cobertura de mayor espectro dirigida a gérmenes multirresistentes, con combinaciones de drogas o incorporación de nuevas drogas según patrones de resistencia y epidemiología local o sospecha de posible infección por microorganismos multirresistentes. Una vez confirmado agente etiológico y sensibilidad se adecuará el tratamiento definitivo al de menor espectro posible, según tipo de infección, microorganismo y sensibilidad confirmada. En el caso de cultivos negativos se valorará al paciente el foco clínico de infección, estado clínico y en forma conjunta con infectología se adecuará el esquema antibiótico con menor espectro posible según foco y tipo de infección (203-205)

10. TERAPIA COADYUANTE

10.1 Se recomienda considerar la administración de hidrocortisona en niños con choque séptico refractario a fluidos y fármacos inotrópicos o vasoactivos (*Recomendación fuerte, Bajo nivel de evidencia*).

Racionalización

En un metanálisis de ensayos en niños y adultos con sepsis (61 ensayos, 8 incluyendo niños) se demostró con certeza moderada que el uso de corticosteroides -y específicamente la hidrocortisona de dosis baja- redujo ligeramente la mortalidad a los 28 días y la mortalidad intra-hospitalaria en comparación con placebo o la atención habitual (206). Así mismo, se demostró con certeza alta, que el uso de corticosteroides redujo la duración de la estancia en la unidad de cuidados intensivos y en el hospital (206). Otro metanálisis en adultos demostró que la

hidrocortisona incrementó la probabilidad de resolución del estado de choque comparado con placebo en pacientes con choque séptico (207), y un ensayo clínico aleatorizado cegado en niños en Egipto, que es un país de ingresos mediano-bajos, mostró que el uso temprano de hidrocortisona redujo el tiempo hasta la resolución de choque séptico en comparación con niños que recibieron corticosteroides de manera estandarizada en el tercer paso del tratamiento (208).

10.2 Se recomienda que en los niños con choque séptico tratados con hidrocortisona se vigilen los valores de sodio y glucosa y se evalúe la debilidad muscular (*Recomendación fuerte, bajo nivel de evidencia*).

10.3 Se recomienda suspender la terapia con hidrocortisona una vez que los fármacos inotrópicos o vasoactivos no sean necesarios o se hayan reducido a dosis bajas. Se recomienda realizar una retirada gradual de la terapia con hidrocortisona en casos de uso prolongado. (*Recomendación fuerte, Bajo nivel de evidencia*).

Racionalización

Las guías actuales de manejo de sepsis en niños recomiendan no usar hidrocortisona para el tratamiento de la sepsis sin choque o en el choque que responde a expansión con fluidos o fármacos vasoactivos (209). En parte, esta recomendación se debe a que el uso de corticosteroides está asociado a efectos secundarios, incluyendo la debilidad muscular, la hipernatremia y la hiperglucemia, aunque no a la sobreinfección (206). No existen suficientes datos para comparar la eficacia de los diferentes tipos de corticoesteroides en el choque séptico en niños (206,207). Igualmente, no se conoce la dosis óptima de hidrocortisona para el choque séptico refractario en niños. La hidrocortisona se pueden administrar de forma intermitente o en infusión continua. Pueden utilizarse dosis de hidrocortisona de 5-10 mg/kg/día dividido en 4 a 6 dosis diarias, 50-100 mg/m²/día dividido en 4 a 6 dosis diarias, ó en infusión a 0.18 mg/kg/hora.

10.4 Se recomienda no realizar medición de los niveles de hormonas tiroideas de forma rutinaria en los niños con sepsis o choque séptico (*Recomendación fuerte, Bajo nivel de evidencia*)

Racionalización

Los niños con sepsis, al igual que otros pacientes en estado crítico, pueden presentar disminución en los niveles séricos de las hormonas tiroideas con niveles no muy elevados de TSH y sin manifestaciones clínicas de hipotiroidismo. Este cuadro ha sido denominado síndrome del enfermo eutiroideo (210-212). Su patogenia es desconocida, pero parece que puede existir una alteración a nivel central o en el metabolismo periférico de las hormonas tiroideas que pueden estar relacionados con la liberación de mediadores y los fármacos que recibe el paciente. Las alteraciones en las hormonas tiroideas podrían ser un mecanismo adaptativo positivo en algunos casos, pero en otros pacientes pueden estar relacionadas con un mal pronóstico (212). Actualmente no existen evidencias para recomendar un tratamiento con hormonas tiroideas en los niños con sepsis o choque séptico.

10.5 No podemos hacer recomendaciones a favor o en contra de la administración rutinaria de vitamina C o tiamina en niños con sepsis o choque séptico (*Recomendación fuerte, bajo nivel de evidencia*)

Racionalización

Se ha propuesto que la administración de ácido ascórbico (vitamina C) de forma aislada o en combinación con la tiamina y la hidrocortisona (HAT) puede ser útil para disminuir el estrés oxidativo en pacientes con sepsis. Algunos estudios en adultos han encontrado que estos tratamientos se asocian con una más rápida recuperación del shock y del fallo multiorgánico y una menor mortalidad en adultos con sepsis (213).

En niños solo existe un estudio retrospectivo unicéntrico. En este estudio los niños con sepsis que recibieron tratamiento con HAT presentaron una mortalidad significativamente menor que los tratados solo con hidrocortisona o los que no

recibieron ningún tratamiento (214). Sin embargo, dos estudios prospectivos multicéntricos aleatorizados amplios en adultos con sepsis no han encontrados que la terapia HAT disminuya el tiempo de tratamiento con fármacos vasoactivos, la puntuación de fallo multiorgánico ni la mortalidad (215-217). Por estas razones, en el momento actual no se recomienda este tratamiento de forma rutinaria en los niños con sepsis.

10.6 Se recomienda realizar una evaluación nutricional al ingreso y periódicamente en todos los niños con sepsis, si es posible con la participación de especialistas de nutrición. (*Recomendación fuerte, Bajo nivel de evidencia*).

Racionalización

Diversos estudios han reportado la prevalencia de la desnutrición al momento del ingreso al hospital y en las unidades de cuidados intensivos pediátricos (UCIP). A pesar de que la desnutrición tiene un impacto delétero en la sobrevida de los pacientes críticos (218-222), incluyendo a los niños con sepsis, la evaluación de estos niños continúan siendo un desafío para todos los pediatras intensivistas. La valoración nutricional es esencial para poder brindar un soporte nutricional precoz y suficiente a nuestros pacientes y evitar la desnutrición que es un conocido factor de riesgo para la mortalidad de los pacientes en UCI, estancia prolongada en la UCIP y mayor duración de la ventilación mecánica. (222,223) Si bien, no existe un patrón de oro aceptado para la evaluación del estado nutricional del niño con sepsis, se pueden utilizar una combinación de datos antropométricos y de laboratorio para valorar el estado nutricional. (224,225)

10.7 Se recomienda iniciar el soporte nutricional enteral dentro de las primeras 48 horas del ingreso en niños con sepsis hemodinámicamente estables con tracto gastrointestinal intacto. (*Recomendación fuerte, Bajo nivel de evidencia*).

Racionalización

Varios estudios han documentado que el soporte nutricional influye positivamente sobre la morbimortalidad de los pacientes críticamente enfermos. (22) A pesar de la ausencia de evidencia que fundamente la superioridad de una ruta de alimentación, el soporte nutricional por vía enteral ha sido usada exitosamente en los paciente pediátricos críticos.(226,227) La practica comun en muchos centros incluye el inicio de soporte nutricional enteral dentro de las 48 a 72 horas despues de la admisión a la UCI en el paciente pediátrico con sepsis con tracto gastrointestinal funcionante. (228,229).

El inicio temprano del soporte nutricional tiene como principal objetivo permitir la recuperación de un estado de nutrición deficiente y la prevención de los casos de desnutrición. Sin embargo el tiempo óptimo para el inicio del soporte nutricional no ha sido estudiado sistemáticamente. (227) Joffe et al en su revisión sistemática observó que no hay evidencia estadísticamente significativa de la mortalidad ni de eventos adversos entre pacientes que iniciaron soporte nutricional en las primeras 24 horas en comparación con los que iniciaron soporte nutricional a las 48 horas (RR 1.33 IC95% 0.32,5.54). (224)

10.8 Se recomienda no postergar la nutrición enteral únicamente sobre la base de administración de fármacos inotrópicos o vasoactivos (*Recomendación fuerte, Bajo nivel de evidencia*).

Racionalización

Si bien no hay estudios que aborden el uso de vasoactivos y nutrición, existen estudios observacionales que de manera indirecta valoran este tópico. Estos estudios reportaron que la nutrición enteral fue tolerada en pacientes que no se les estaban aumentando los vasoactivos o estaban en destete de los mismos, sin aumento de los efectos adversos o complicaciones gastrointestinales. (227-231) Vidigal y col inició nutrición enteral a todos los niños hemodinámicamente estables con tracto gastrointestinal intacto sin aumentar las complicaciones digestivas (230). Basado es estos estudios, los cuales proveen una evidencia indirecta todas

encuentran consistentemente que la nutrición enteral no esta asociada con daños, recomendamos no retrasar el inicio del soporte nutricional enteral debido solamente a los vasoactivos o inotrópicos que están siendo utilizados (231). La evidencia actual sustenta el inicio de la nutrición enteral en pacientes hemodinámicamente estables quienes ya no requieren resucitación con fluidos o dosis en aumento de vasoactivos.

10.9 Se recomienda iniciar la nutrición enteral por vía gástrica en niños con sepsis, y reservar la vía transpilórica para los pacientes que no toleren la vía gástrica o cuando está contraindicada (*Recomendación fuerte, Bajo nivel de evidencia*).

Racionalización

Existe aún información insuficiente para realizar una recomendación de cual es la mejor vía de administración (gástrica vs transpilórica) de la nutrición enteral en el paciente pediátrico con sepsis. Meert y col realizó un estudio evaluando este ítem en 74 pacientes pediátricos críticamente enfermos aleatorizados por el sitio de administración de la nutrición (gástrica o transpilórica) . Este ECA no estuvo diseñado para detectar diferencia en la mortalidad pero no mostró diferencia en cuanto a microaspiración, mala posición del dispositivo, o intolerancia a la nutrición. (231) Sánchez y col reportó una mejor tolerancia en pacientes críticamente enfermos que recibieron nutrición transpilórica temprana (<24 h después de la Admisión a la UCIP) versus tardío (>24 h) (232). Considerando la experiencia en los pacientes pediátricos críticamente enfermos no encontramos una evidencia sólida que apoye la superioridad de una vía u otra, por lo que podría ser prudente considerar a la vía transpilórica como una opción en aquellos pacientes que no toleren la vía gástrica o no es bien tolerada o no permita avanzar y las metas nutricionales no se puedan alcanzar. Adicionalmente se debe considerar la experticia y los recursos con los que cuente cada UCIP para la colocación de una vía transpilórica .

10.10 Se recomienda no utilizar fórmulas hidrolizadas como alimentación enteral inicial en los niños con sepsis, ni suplementar la nutrición enteral con ácidos grasos omega-3.

Recomendación fuerte en contra, Bajo nivel de evidencia.

Racionalización

El uso de formulas especiales o nutrientes específicos ha sido reportado pero no existe evidencia de que su uso beneficie a los pacientes pediátricos con sepsis. Vidigal y col en una cohorte prospectiva de 291 pacientes pediátricos críticamente enfermos, observó que el uso de fórmulas hidrolizadas en la primera prescripción de nutrición se asoció con una mayor mortalidad (OR 3.19 IC95% 1.54,6.61), mayor duración de ventilación mecánica (OR 2.19 IC95% 1.31,3.68) y mayor estancia en UCI (OR 1.99 IC95% 1.19,3.33), sólo disminuyendo la frecuencia de diarrea fue menor para este grupo de pacientes (233). Otro punto importante a considerar son los costos de las fórmulas para el mantenimiento de la prescripción. Los costos de las formulas a base de péptidos son hasta 10 veces más altos que para fórmulas poliméricas. (233)

Sólo un estudio pediátrico controlado aleatorizado de 120 pacientes pediátricos con sepsis nos proporciona evidencia sobre la suplementación con omega-3 de la nutrición enteral. Al Bitagi y col mostró en este estudio mejoría significativa en el recuento de leucocitos, plaquetas, Hb%, reactivos de fase aguda e IL-6 representando una estadía más corta en la UCIP en niños con sepsis leve a moderada, sin embargo no hacen medición de este desenlace, lo infieren según los resultados de marcadores inflamatorios. (234) Sin embargo se necesitan más estudios para determinar si la suplementación con Omega-3 son beneficiosos en pacientes con sepsis

10.11 Se recomienda no utilizar el volumen de residuo gástrico como único indicador para reducir o parar la nutrición en niños con sepsis. Se recomienda no administrar agentes procinéticos rutinariamente como tratamiento de la intolerancia

alimentaria en niños con sepsis (*Recomendación fuerte en contra, Bajo nivel de evidencia*).

Racionalización

La medición de rutina del volumen residual gástrico (VRG) para guiar el inicio y el mantenimiento de la alimentación enteral está muy extendida en las unidades de cuidados intensivos pediátricos y neonatales. Tume et al realizó un estudio observacional de dos centros de niños críticamente enfermos, donde uno realizaba mediciones VRG mientras que el otro centro no lo realizó (235). No se encontró diferencias en la incidencia de vómitos, neumonía adquirida por el ventilador o enterocolitis necrotizante (236). A la actualidad, no hay evidencia que respalde la medición rutinaria del VRG en los pacientes pediátricos con sepsis.

Otra medida frecuentemente utilizada es el uso de los agentes procinéticos. Sin embargo, sólo un ECA realizado por Carcillo et al aborda el tema de manera indirecta. En niños críticamente enfermos, una intervención combinada de zinc enteral, selenio, glutamina y metoclopramida IV no logró reducir el desarrollo de sepsis o incidencia de infección intra-hospitalaria en niños inmunocompetentes, aunque la intervención que incluyó metoclopramida tuvo una disminución en la tasa de infecciones intra-hospitalarias y sepsis en niños inmunocomprometidos. (237). Se necesitan más estudios para determinar si los agentes procinéticos son beneficiosos en niños con sepsis.

10.12 Se recomienda utilizar la nutrición parenteral en los niños con sepsis que no toleren la nutrición enteral o cuando ésta esté contraindicada (*Recomendación fuerte Bajo nivel de evidencia*).

Racionalización

No se han publicado estudios sobre este tema específico en niños con sepsis. El inicio de nutrición parenteral cuando en los niños con sepsis que no toleren la nutrición enteral o cuando ésta esté contraindicada es una conducta lógica y muy

extendida en las Unidades de cuidados intensivos pediátricos. (238). Sin embargo podría ser más beneficioso iniciar la nutrición parenteral a partir de la semana del ingreso a UCI. Greet Van den Berghe y col realizaron un ECA multicéntrico internacional, donde a 1440 pacientes pediátricos críticamente enfermos se le administró Nutrición parenteral temprana versus tardía. Si bien, la mortalidad fue similar en los dos grupos, el riesgo de infección y la estancia en UCI fue menor en el grupo a quien se le postergó la nutrición parenteral durante la primera semana. (239) Aún debe explorarse más a fondo que momento se debería iniciar la nutrición parenteral en pacientes pediátricos con sepsis.

10.13 Se recomienda no realizar modificaciones nutricionales como cambios de glucosa, aminoácidos o administración de insulina para estimular la síntesis de albúmina en los niños con sepsis (*Recomendación fuerte en contra, Bajo nivel de evidencia*)

Racionalización

No hay mucha información sobre este tópico. Verbruggen y col realizó un ensayo clínico aleatorizado donde realizó intervenciones nutricionales con varios niveles de glucosa, ingesta de aminoácidos e infusión de insulina. Si bien fue una muestra pequeña, no encontró que alguna de sus intervenciones estimularan la tasa de síntesis de albúmina. Aún debe explorarse más a fondo si cambios en alguna de estas intervenciones podrían ser beneficioso en pacientes pediátricos con sepsis (240).

10.14. Se recomienda no utilizar emulsiones lipídicas especiales en la nutrición parenteral de los niños con sepsis o choque séptico (*Recomendación fuerte en contra, Bajo nivel de evidencia*).

10.15 Se recomienda no suplementar de forma rutinaria la nutrición de los niños con sepsis con glutamina, arginina, selenio, zinc o vitamina D. Se recomienda suplementar solamente si se demuestra un déficit de estos elementos (*Recomendación fuerte en contra, Bajo nivel de evidencia*).

Racionalización

Aunque se ha realizado múltiples investigaciones con el uso de farmakonutrientes en los pacientes críticamente enfermos. La mayoría de estos no han sido realizados en niños con sepsis y los resultados no brindan evidencia directa de potenciales beneficios de esta terapia (241.). La glutamina en cualquier forma (enteral o parenteral) y / o en combinación con otros elementos nutricionales no mejora significativamente la morbilidad o la mortalidad en lactantes ni en niños críticamente enfermos, incluidos aquellos con diagnóstico de sepsis (242). El ECA por Briassoulis et al examinaron a niños con shock séptico, a quienes le administraron glutamina en combinación con arginina, antioxidantes y ácidos grasos omega-3, no logró demostrar entre los grupos diferencias en la supervivencia al hospital (80% vs 87%) o estancia en hospitalaria (10.4 ± 2.2 vs 11.4 ± 2.5 d).(243)

Carcillo et al aleatorizó 283 pacientes de 8 UCIPs, examinando el beneficio potencial de zinc, selenio, glutamina y la administración de metoclopramida en niños críticamente enfermos no hubo reducción del resultado primario que era el tiempo hasta el primer episodio de infección nosocomial/sepsis. No hay estudios de suplementación con zinc en niños con sepsis. (244). El único ECA pediátrico de suplementación con arginina en niños con sepsis, 10 niños recibieron infusiones de arginina, con lo que mejoraron la oxidación de la arginina y aumentaron los niveles de óxido nítrico, pero no se reportaron los resultados clínicos. (245) Por lo tanto, en ausencia de evidencia de beneficio demostrado, aún es muy difícil recomendar el uso de farmakonutrientes en niños con sepsis.

10.16 Se recomienda no utilizar una estrategia de transfusión liberal de glóbulos rojos en los niños con sepsis (*Recomendación fuerte en contra, Alto nivel de evidencia*)

Aclaración: Una estrategia “liberal” de transfusión de glóbulos rojos (TGR) es aquella que tiene como disparador de transfusión un valor de Hemoglobina (Hb)

menor de 9.5 g/dL y objetivo Hb de 11 a 12 g/dL. Las estrategias “restrictivas” son aquellas que utilizan un umbral de transfusión de Hb de 7 g/dL.

10.17 Se recomienda utilizar un valor de hemoglobina (Hb) menor de 7 g/dL como orientación de la indicación de transfusión de concentrado de glóbulos rojos en niños con sepsis hemodinámicamente estabilizados, valorando también el resto de las disfunciones orgánicas. Se recomienda transfundir glóbulos rojos preferiblemente con menos de 21 días de almacenamiento. (*Recomendación fuerte, Alto nivel de evidencia*)

Aclaración: Es generalmente aceptado que la definición de “hemodinámicamente estabilizado” está definida según protocolo de TRIPICU trial (1) que definió a la misma como “*presión arterial media encima de 2 DE debajo de lo normal para edad y que no se haya aumentado soporte vasoactivo al paciente durante últimas 2 horas de reanimación*”.

10.18 No podemos hacer recomendaciones acerca de umbrales de hemoglobina en niños críticos con choque séptico sin estabilidad hemodinámica. (*Recomendación fuerte, bajo nivel de evidencia*).

Racionalización

En 2007, el estudio clínico aleatorizado controlado multicéntrico TRIPICU (*Transfusion Requirements in the Pediatric Intensive Care Unit*) mostró que en niños críticos y hemodinámicamente estabilizados un umbral de TGR de 7 g/dL (comparado a 9.5 g/dL) podía disminuir la necesidad de TGR sin empeorar los desenlaces clínicos relevantes al alta de UCIP (como ser mortalidad a los 28 días y desarrollo de disfunciones orgánicas múltiples) (245,246). Desde TRIPICU a esta parte la estrategia liberal se considera segura y por ende las recomendaciones de estrategias transfusionales en UCIP cambiaron, pasando de una estrategia transfusional liberal a una restrictiva en la mayoría de los escenarios (247).

Hay dos ensayos clínicos controlados publicados sobre el efecto de TGR en niños con sepsis (248,249). Karam O et al realizaron un análisis post hoc de 137 niños con Sepsis incluidos en TRIPICU y encontraron que ambas estrategias (liberal y restrictiva) eran comparables en cuanto a desenlaces clínicos finales relevantes (muerte y/o fallo orgánico múltiple) y confirmando que una estrategia restrictiva era segura en este subgrupo (248). Más recientemente, y a diferencia de TRIPICU que fue un estudio realizado en países de altos recursos, se publicaron los resultados de un ensayo clínico controlado de un país de recursos limitados (Egipto) y mostró que la estrategia restrictiva podría ser más segura que la liberal (250). Tras aleatorizar a 67 niños sépticos entre 2 y 144 meses, sus resultados muestran que una estrategia liberal no sólo no mejora, sino que podría asociarse con peores desenlaces clínicos, como mayor estadía hospitalaria, desarrollo de SDRA y muerte. Dada la ausencia de evidencia pediátrica al momento de realizar el presente consenso, nuestro panel no puede hacer recomendaciones con respecto a niveles umbrales de TGR en niños sin estabilidad hemodinámica.

Con respecto al tiempo de almacenamiento, un subanálisis de TRIPICU mostró que los niños que recibieron TGR almacenados por más de 2 o 3 semanas se asociaban a peores desenlaces clínicos como desarrollo de nuevas disfunciones orgánicas múltiples (250). Más recientemente, un ensayo clínico controlado aleatorizado multicéntrico comparó el uso de TGR frescos (menos de 7 días) comparado a tiempos estándar no encontraron diferencias en la incidencia de nuevos fallos orgánicos o muerte en UCIP (251). Aunque ninguno de estos estudios analizó niños con Sepsis específicamente, creemos en este grupo de pacientes el tiempo de almacenamiento más recomendable sea menor a los 21 días.

10.19. Se recomienda no transfundir profilácticamente plaquetas en niños con choque séptico o con disfunciones orgánicas asociadas a sepsis, que no tienen sangrado ni trastornos de la coagulación, a menos que tengan recuentos menores de 10.000 cel/mm³ y riesgo de sangrado en sistema nervioso central. *(Recomendación fuerte en contra, Bajo nivel de evidencia).*

Racionalización

Actualmente, falta evidencia para recomendar un nivel umbral de transfusión profiláctica de plaquetas que sea preciso y generalizable a todos los niños en estado crítico (252). DuPont-Thibodeau et al en 2016 realizaron un estudio prospectivo observacional que mostró que transfusión plaquetaria en niños críticos estaban asociados a desarrollo subsiguiente de disfunciones orgánicas múltiples (OR, 2.53; 95% IC, 1.18-5.43; $p = 0.03$) y mortalidad (OR, 10.1; 95% IC, 4.48-22.7; $p < 0.01$) significativas (253). Un gran estudio clínico multicéntrico controlado randomizado realizado en niños prematuros evaluó dos niveles de transfusión plaquetarias diferentes (25.000 cel/mm³ versus 50.000 cel/mm³) como profilaxis y encontraron mayor riesgo de sangrado mayor o muerte en niños transfundidos con niveles mayores ((OR, 1.57; 95% IC, 1.06 to 2.32; $P=0.02$) (254).

No encontramos en la literatura disponible evidencia que aporte información directa de niveles transfusionales en niños con Sepsis y a su vez, los estudios citados muestran que la transfusión de plaquetas puede asociarse a eventos adversos mayores. Sin embargo, adherimos a recientes recomendaciones de Campaña de Sobreviviendo a la Sepsis con que dados los mayores riesgos de sangrados por debajo de 10.000 cel/mm³ o en grupos de gran riesgo de sangrado, la transfusión profiláctica sería razonable (254).

10.20. Se recomienda no transfundir plasma fresco profiláctico ni como expansor en niños con choque séptico o disfunciones orgánicas asociadas a sepsis. Sólo se recomienda su uso en caso de pruebas de coagulación alteradas y riesgo o sangrado clínico. (*Recomendación fuerte en contra, Bajo nivel de evidencia*).

Racionalización

Al momento de realizar el presente consenso, no hay datos publicados que informen sobre la eficacia del uso de PFC en niños con sepsis. Una revisión sistemática del 2017 sobre el uso de PFC en niños y adultos con sangrado no encontró estudios clínicos controlados para evaluar riesgo y beneficios de dicha terapia como agente

hemostático (255). Otra revisión sistemática en pacientes de cualquier edad sometidos a procedimientos invasivos o quirúrgicos tampoco encontró evidencia sobre la utilidad y seguridad del uso profiláctico de PFC en la práctica clínica (256). Un estudio multicéntrico de prevalencia puntual multinacional en 101 unidades de cuidados intensivos pediátricos observó que PFC es utilizado hasta en 1 de cada 3 niños críticos sin sangrado y que las pruebas habituales de coagulación como el INR no son sensibles a mejoría de factores de coagulación y que solamente una coagulopatía severa puede mejorarse con PFC (257). El único ensayo clínico aleatorizado controlado pediátrico disponible sobre uso profiláctico versus reactivo (con sangrado) es en niños operados quirúrgicamente por craneosinostosis (258). Los investigadores encontraron menor uso de TGR con estrategia restrictiva y similares tasas de sangrados, estadía hospitalaria o en UCIP comparado al uso profiláctico.

Hay también evidencia observacional que muestra que las transfusiones de PFC pueden asociarse a peoría de desenlaces clínicos relevantes, como ser el desarrollo de nuevas o progresivas disfunciones orgánicas, aumento de tasa de infecciones nosocomiales, estadía hospitalaria y muerte (256,257). Por todas estas razones es no recomendamos transfundir con PFC en forma profiláctica en niños con sepsis, salvo en casos con gran alteración de la coagulación y alto riesgo de sangrados como son niños oncológicos, hemorragias masivas, coagulación intravascular diseminada, tratamientos extracorpóreos, etc (258-260).

Agradecimientos al Dr Alejandro Donoso Fuentes por sus contribuciones en la escritura de la versión en español de la sección de Bundle en sepsis.

BIBLIOGRAFIA

1. Martischang R, Pires D, Masson-Roy S, et al: Promoting and sustaining a historical and global effort to prevent sepsis: the 2018 World Health Organization SAVE LIVES: Clean Your Hands campaign. *Crit Care* 2018; 22:7–9
2. Torio CM, Moore BJ. National inpatient hospital costs: the most expensive conditions by payer, 2013. May, 2016. Available at: <https://www.hcup-us.ahrq.gov/reports/statbriefs/sb204-Most-Expensive-Hospital-Conditions.pdf> Accessed November 2019
3. Rudd Kristina E, Johnson Sarah, Agesa KM, et al: Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet* 2020; 395:200-211
4. Tan B, Ju-Ming Wong J, Sultana R. Global case-fatality rates in pediatric severe sepsis and septic shock: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatr* 2019; 173(4):352-361
5. Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, et al: Surviving Sepsis campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children. *Pediatr Crit Care Med* 2020; 21(2):e52-e106
6. World Health Organization. WHO Report on the burden of endemic health care-associated infection worldwide. 2017-11-21 15:11:22 2011. Available at: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/80135/9789241501507_eng.pdf?sequence=1. Accessed November 2020
7. Dugani S, Veillard J, Kisson N. Reducing the global burden of sepsis. *CMAJ* 2017; 189(1):E2-E3
8. Rudd KE, Kisson N, Limmathurotsakul D, et al: The global burden of sepsis: barriers and potential solutions. *Crit Care* 2018; 22(1):232
9. Goldstein B, Giroir B, Randolph A, et al: International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6:2–8
10. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al: The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016; 315(8):801-810

11. Menon K, Schlapbach LJ, Akech S, et al: Pediatric Sepsis Definition-A Systematic Review Protocol by the Pediatric Sepsis Definition Taskforce. *Crit Care Explor* 2020; 2(6):e0123
12. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* 1992; 101:1644–1655
13. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al: 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med* 2003; 29:530–538
14. Salomão R, Ferreira BL, Salomão MC, et al: Sepsis: evolving concepts and challenges. *Braz J Med Biol Res* 2019; 52(4):e8595
15. Machado FR, Assunção MS, Cavalcanti AB, et al: Getting a Consensus: advantages and disadvantages of Sepsis 3 in the context of middle-income settings. *Rev Bras Ter Intensiva* 2016; 28(4):361-365
16. de Souza DC, Barreira ER, Faria LS. The Epidemiology of Sepsis in Childhood. *Shock* 2017; 47(1S Suppl 1):2-5
17. Wiens MO, Larson CP, Kumbakumba E, et al: Application of Sepsis Definitions to Pediatric Patients Admitted With Suspected Infections in Uganda. *Pediatr Crit Care Med* 2016; 17(5):400-405.
18. National Institute for Health and Care Excellence. Sepsis: Recognition, Diagnosis and Early Management. National Guideline Centre. London. 2016;51. Available at : <https://www.nice.org.uk/guidance/ng51/evidence/full-guideline-pdf-2551523297>. Accessed November 2020
19. Weiss SL, Fitzgerald JC, Maffei FA, et al: Discordant identification of Pediatric severe sepsis by research and clinical definitions in the SPROUT international point prevalence study. *Crit Care* 2015; 19(1):325
20. Leclerc F, Duhamel A, Deken V, et al : Can the Pediatric Logistic Organ Dysfunction-2 Score on Day 1 Be Used in Clinical Criteria for Sepsis in Children? *Pediatr Crit Care Med* 2017; 18(8):758-763
21. Henderson KL, Müller-Pebody B, Johnson AP, et al: Community-acquired, healthcare-associated and hospital-acquired bloodstream infection definitions

in children: a systematic review demonstrating inconsistent criteria. *J Hosp Infect* 2013; 85(2):94-105

22. Sankar J, Dhochak N, Kumar K, Singh M, Sankar MJ et al. Comparison of International Pediatric Sepsis Consensus Conference Versus Sepsis-3 Definitions for Children Presenting With Septic Shock to a Tertiary Care Center in India: A Retrospective Study. *Pediatr Crit Care Med*. 2019 Mar;20(3):e122-e129

23. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division (2019). World Mortality 2019:Highlights (ST/ESA/SER.A/432). Available at: https://www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/mortality/WMR2019/WMR2019_Highlights.pdf. Accessed November 2020

24. Global Burden of Disease Collaborative Network. Global Burden of Disease Study 2017 (GBD 2017) Results. Seattle, United States: Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME), 2018. Available at: http://www.healthdata.org/sites/default/files/files/policy_report/2019/GBD_2017_Booklet.pdf Accessed: November 2020

25. Editorial. Global burden of disease and sepsis. *Arch Dis Child*. 2020; 105(3):210

26. Souza DCd. Epidemiologia da sepse em crianças internadas em unidades de terapia intensiva pediátrica da América Latina [Doutorado em Pediatria]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2016. Available at: <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5141/tde-09082016-162730/publico/DanielaCarladeSouza.pdf> Accessed October 2020

27. Pedro TdCS, Morcillo AM, Baracat ECE. Etiology and prognostic factors of sepsis among children and adolescents admitted to the intensive care unit. *Rev Bras Ter Intensiva* 2015; 27(3)

28. de Souza DC, Shieh HH, Barreira ER, et al: Epidemiology of Sepsis in Children Admitted to PICUs in South America. *Pediatr Critical Care Med* 2016; 17(8):727-734

29. Naveda Romero OE, Naveda Melendez AF: Sobrecarga hídrica y falla renal en niños con sepsis grave y shock séptico: un estudio de cohortes. *Arch Argent Pediatr* 2017; 115(2):118-24

30. Jaramillo-Bustamante, Juan C. MD; Marín-Agudelo, Alejandro MD; Fernández-Laverde, Mauricio MD et al. Epidemiology of sepsis in pediatric intensive care units, *Ped Critical Care Med* 2012;13(5):501-508
31. Ochoa TJ, Egoavil M, Castillo ME, et al: Invasive pneumococcal diseases among hospitalized children in Lima, Peru. *Rev Panam Salud Publica* 2010; 28(2):121-127
32. Riyuzo MC, Silveira LVdA, Macedo CS, et al: Predictive factors of mortality in pediatric patients with acute renal injury associated with sepsis. *J Pediatr (Rio J)* 2017; 93(1):28-34
33. Pavón Rodríguez LU. Caracterización de la mortalidad y años de vida potencialmente perdidos por muerte prematura en menores de cinco años de edad del municipio de Danlí, El Paraíso, Honduras en el año 2018. Managua: Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua; 2019. Available at: <https://repositorio.unan.edu.ni/10787/> Accessed November 2020
34. Schultz MJ, Dunser MW, Dondorp AM, et al: Current challenges in the management of sepsis in ICUs in resource-poor settings and suggestions for the future. *Intensive Care Med* 2017; 43(5):612-624
35. Fitzgerald JC, Basu RK, Akcan-Arikan A, et al: Acute Kidney Injury in Pediatric Severe Sepsis: An Independent Risk Factor for Death and New Disability. *Crit Care Med* 2016; 44(12):2241-2250
36. Santiago CD, Menezes AM, de Carvalho WB, et al: Epidemiologic Challenges in Sepsis to the Developing Countries. *Pediatr Critical Care Med* 2013; 14(3)
37. Gavidia R, Fuentes SL, Vasquez R, et al: Low Socioeconomic Status Is Associated with Prolonged Times to Assessment and Treatment, Sepsis and Infectious Death in Pediatric Fever in El Salvador. *PLoS One* 2012; 7(8):e43639
38. Rodríguez MK, Agudelo CI, Duarte C. Aislamientos invasivos de *Haemophilus influenzae* en menores de 5 años: distribución de los serotipos y de la sensibilidad antimicrobiana, SIREVA II, Colombia 2002-2013. *Infectio* 2015; 19(2):67-74
39. Haraden C. What is a Bundle? Institute for healthcare improvement. Available in <http://www.ihl.org/resources/Pages/ImprovementStories/WhatIsaBundle.aspx>. Accessed October 2020

40. Horner DL, Bellamy MC. Care bundles in intensive care. *Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain* Volume 12, Issue 4, August 2012, Pages 199–202
41. de Neef M, Bakker L, Dijkstra S, et al: Effectiveness of a Ventilator Care Bundle to Prevent Ventilator-Associated Pneumonia at the PICU: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pediatr Crit Care Med* 2019; (20)5:474-480
42. De Cosio FG, Jiwani SS, Sanhueza A, et al: Late maternal deaths and deaths from sequelae of obstetric causes in the Americas from 1999 to 2013: a trend analysis. *PLoS One* 2016; 11(9):e0160642
43. Sankar J, Garg M, Ghimire JJ, Sankar MJ, Lodha R, Kabra SK. Delayed Administration of Antibiotics Beyond the First Hour of Recognition Is Associated with Increased Mortality Rates in Children with Sepsis/Severe Sepsis and Septic Shock. *J Pediatr*. 2021 (25):S0022-3476(20)31545-6
44. Black, R. et al. (2016), Reproductive, Maternal, Newborn, and Child Health, The International Bank for Reconstruction and Development / The World Bank, Available at: <http://dx.doi.org/10.1596/978-1-4648-0348-2>. Accessed November 2020
45. Organización Panamericana de la Salud. Capítulo 4: Condiciones de salud y sus tendencias. Mortalidad en las Américas. En: Salud en las Américas: edición de 2012. Volumen I-Regional. Washington, DC: OPS; 2012:111-124. Available at: <https://www.paho.org/salud-en-las-americas-2012/dmdocuments/hia-2012-chapter-4.pdf>. Accessed November 202.
46. Gordillo-Tobar A, Quinlan-Davidson M, Mills S. (2017), Maternal and child health: the World Bank Group's response to sustainable development goal 3: Target 3.1 and 3.2, The World Bank, Available at: <http://documents.worldbank.org/curated/en/996461511255244233/Target-3-1-and-3-2>. Accessed November 2020
47. Gonzalez F, Alfaro T, Horna-Campos O. Mortalidad Infantil en las comunas de la Región Metropolitana, periodo 2005-2014. *Rev Chil Pediatr* 2020; 91(1):34-45
48. The Global Health Observatory. World health Organization. Available at: [https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/medical-doctors-\(per-10-000-population\)](https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/medical-doctors-(per-10-000-population)) Accessed November 2020

49. Briassoulis G, Briassoulis P, Miliaraki M, et al: Might the pediatric surviving sepsis campaign international guidelines be less confusing? *Intensive Care Med* 2020; 46(8): 1655-1657
50. Díaz F, Cruces P. Should we resuscitate children with early sepsis according to the Surviving Sepsis Campaign Guidelines? Focus on initial rapid fluid infusion. *Rev Chil Pediatr* 2019; 90(2):133-136
51. Díaz F. Carga de enfermedad de sepsis en el lactante menor. Un gran desafío multidisciplinario para Latinoamérica. *Rev chil pediatr* 2020; 91(4):492-494
52. Torres JR, Castro J. The health and economic impact of dengue in Latin America. *Cad Saude Publica* 2007; 23(Suppl 1):S23-S31
53. Tapia-Conyer R, Méndez-Galván JF, Gallardo-Rincón H. The growing burden of dengue in Latin America. *J Clin Virol* 2009; 46(Suppl 2):S3-S6
54. Bardach A, Ciapponi A, Rey-Ares L, et al: Epidemiology of Malaria in Latin America and the Caribbean from 1990 to 2009: Systematic Review and Meta-Analysis. *Value Health Reg Issues* 2015; 8:69-79
55. Mejorar la supervivencia y el bienestar de los niños. Organización mundial de la salud. Available at: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/children-reducing-mortality>. Accessed November 2020
56. Obonyo N, Maitland K. Fluid management of shock in severe malnutrition: what is the evidence for current guidelines and what lessons have been learned from clinical studies and trials in other pediatric populations? *Food Nutr Bull* 2014; 35(2 Suppl):S71-S78
57. Ross PA, Klein MJ, Nguyen T, et al. Body Habitus and Risk of Mortality in Pediatric Sepsis and Septic Shock: A Retrospective Cohort Study. *J Pediatr* 2019; 210:178-183
58. Jones KJD, Berkley JA. Severe acute malnutrition and infection. *Paediatr Int Child Health* 2014; 34 Suppl 1(Suppl 1):S1-S29
59. Papadimitriou-Olivgeris M, Aretha D, Zotou A, et al: The Role of Obesity in Sepsis Outcome among Critically Ill Patients: A Retrospective Cohort Analysis. *BioMed Research International*, vol. 2016, Article ID 5941279, 9 pages.

60. Weisstaub G, Aguilar AM, Uauy R. Treatment and prevention of malnutrition in Latin America: focus on Chile and Bolivia. *Food Nutr Bull* 2014; 35(2 Suppl):S39-S46
61. Peterson LS, Gállego Suárez C, Segaloff HE, et al: Outcomes and Resource Use Among Overweight and Obese Children With Sepsis in the Pediatric Intensive Care Unit. *J Intensive Care Med* 2020; 35(5):472-477
62. Hiffler L, Rakotoambinina B, Lafferty N, et al: Thiamine deficiency in tropical pediatrics: new insights into a neglected but vital metabolic challenge. *Front Nutr* 2016; 3:16
63. Maitland K, Kiguli S, Opoka RO, et al: Mortality after fluid bolus in African children with severe infection. *N Engl J Med* 2011; 364(26):2483-2495
64. Inwald DP, Canter R, Woolfall K et al: Restricted fluid bolus volume in early septic shock: results of the Fluids in Shock pilot trial. *Arch Dis Child* 2019; 104:426-431
65. Galvez-Olortegui J, Plasencia-Meza C, Castro-Pinedo L, et al: Manejo de la sepsis basada en evidencias para países en vías de desarrollo. *Rev Med Chile* 2016; 144(11):1500-1501
66. Bejarano Forqueras HA, Bilbao Vigabriel G, Cossio AN. Competencias en reanimación cardiopulmonar pediátrico en residentes del Hospital del Niño Manuel Ascencio Villarroel. *Rev Cient Cienc Med*. 2013; 16(1):12-16
67. Martínez-Natera OC, Sánchez-Mendiola M. Retención de habilidades psicomotrices y disminución de conocimientos seis meses después de un curso de Reanimación Avanzada Pediátrica en estudiantes de medicina. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2007; 64(3):161-70
68. Fleischmann-Struzek C, Goldfarb DM, Schlattmann P, et al: The global burden of paediatric and neonatal sepsis: a systematic review. *Lancet Respir Med* 2018; 6(3):223–230
69. Tan B, Ming-Wong JJ, Sultana R, et al: Global case-fatality rates in pediatric severe sepsis and septic shock: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatr* 2019; 173:352–362. Erratum in: *JAMA Pediatr* 2019; 173(4):401

70. Weiss SL, Fitzgerald JC, Pappachan J, et al: Global epidemiology of pediatric severe sepsis: the sepsis prevalence, outcomes, and therapies study. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 191(10):1147-1157
71. Jabornisky R, Sáenz SS, Capocasa P, et al: Estudio epidemiológico de sepsis grave pediátrica en la República Argentina. *Arch Argent Pediatr* 2019; 117(3):S135-S156
72. Lane RD, Funai T, Reeder R et al: High reliability pediatric septic shock quality improvement initiative and decreasing mortality. *Pediatrics* 2016; 138(4):e20154153
73. Akcan Arikan A, Williams EA, Graf JM et al: Resuscitation bundle in pediatric shock decreases acute kidney injury and improves outcomes. *J Pediatr* 2015; 167:1301–1305
74. Sepanski RJ, Godambe SA, Mangum CD et al: Designing a pediatric severe sepsis screening tool. *Front Pediatr* 2014; 2:56
75. da Souza DC, Costa GA. New Clinical Criteria for Sepsis in Children-Finally, What Is the Most Important Thing: Sensitivity or Specificity?. *Pediatr Crit Care Med* 2017; 18(10):1006-1007
76. Hilarius KWE, Skippen PW, Kissoon N. Early Recognition and Emergency Treatment of Sepsis and Septic Shock in Children. *Pediatr Emer Care* 2020; 36:101–108
77. Van den Bruel A, Thompson M, Buntinx F, et al: Clinicians' gut feeling about serious infections in children: observational study. *BMJ* 2012; 345:e6144
78. Bradshaw C, Goodman I, Rosenberg R et al: Implementation of an inpatient pediatric sepsis identification pathway. *Pediatrics* 2016; 137(3):e20144082
79. Simon L, Saint-Louis P, Amre DK, et al: Procalcitonin and C-reactive protein as markers of bacterial infection in critically ill children at onset of systemic inflammatory response syndrome. *Pediatr Crit Care Med* 2008; 9:407-413
80. Andreola B, Bressan S, Callegaro S, et al: Procalcitonin and C-Reactive Protein as Diagnostic Markers of Severe Bacterial Infections in Febrile Infants and Children in the Emergency Department. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26:672–677

81. Downes KJ, Weiss SL, Gerber JS, et al: A Pragmatic Biomarker-Driven Algorithm to Guide Antibiotic Use in the Pediatric Intensive Care Unit: The Optimizing Antibiotic Strategies in Sepsis (OASIS) Study. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2017; 6:134-141
82. Lautz AJ, Dziorny AC, Denson AR, et al: Value of Procalcitonin Measurement for Early Evidence of Severe Bacterial Infections in the Pediatric Intensive Care Unit. *J Pediatr* 2016; 179:74-81
83. Downes K, Fitzgerald J., Weiss S. Utility of Procalcitonin as a Biomarker for Sepsis in Children. *J Clin Microbiol* 2020; 58(7):e01851-19
84. Tonial CT, Costa CAD, Andrades GRH, et al: Prediction of Poor Outcomes for Septic Children According to Ferritin Levels in a Middle-Income Setting. *Pediatr Crit Care Med* 2020; 21(5):e259–e266
85. Bennett TD, Hayward KN, Farris RW, et al: Very high serum ferritin levels are associated with increased mortality and critical care in pediatric patients. *Pediatr Crit Care Med* 2011; 12:e233–e236
86. Carcillo JA, Kernan K, Horvat CM et al: Why and How Is Hyperferritinemic Sepsis Different From Sepsis Without Hyperferritinemia?. *Pediatr Crit Care Med* 2020; 21(5):509-512
87. Zarjou A, Black LM, McCullough KR et al: Ferritin Light Chain Confers Protection Against Sepsis-Induced Inflammation and Organ Injury. *Front Immunol* 2019; 10:131
88. Tonial CT, Garcia PCR, Schweitzer LC et al: Cardiac dysfunction and ferritin as early markers of severity in pediatric sepsis. *J Pediatr (Rio J)* 2017; 93(3):301-307
89. Nazir M, Wani W, Ahmad Dar Sh, et al: Lactate clearance prognosticates outcome in pediatric sepsis shock during first 24 h of intensive care unit admission. *J Intensive Care Soc* 2019; 20(4):290-298
90. Gorgis N, Asselin JM, Fontana C, et al: Evaluation of the Association of Early Elevated Lactate With Outcomes in Children With Severe Sepsis or Septic Shock. *Pediatr Emerg Care* 2019; 35(10):661-66591. Copana R. Diaz Villalobos W, Cossio Alba N. Déficit de base y depuración del lactato en el paciente pediátrico con sepsis. *Gac Med Bol* 2016; 39(2):79-8292. Ospina-Tascon GA, Umana M, Bermudez WF, et al: Can venous-to-arterial carbon dioxide differences reflect microcirculatory alterations in patients with septic shock? *Intensive Care Med* 2016; 42(2):211-

22193. Fernández Sarmiento J, Araque P, Yepes M, et al: Correlation between arterial lactate and central venous lactate in children with sepsis. *Crit Care Res Pract* 2016; 2016:7839739
94. Matics TJ, Sanchez-Pinto LN. Adaptation and Validation of a Pediatric Sequential Organ Failure Assessment Score and Evaluation of the Sepsis-3 Definitions in Critically Ill Children. *JAMA Pediatr* 2017; 171(10):e172352
95. Schlapbach LJ, Straney L, Bellomo R, et al: Prognostic accuracy of age-adapted SOFA, SIRS, PELOD-2, and qSOFA for in-hospital mortality among children with suspected infection admitted to the intensive care unit. *Intensive Care Med* 2018; 44(2):179-188
96. Leteurtre S, Duhamel A, Salleron J, et al : PELOD-2: an update of the PEdiatric logistic organ dysfunction score. *Crit Care Med* 2013; 41(7):1761-1773
97. Leclerc F, Duhamel A, Deken V, et al : Can the Pediatric Logistic Organ Dysfunction-2 Score on Day 1 Be Used in Clinical Criteria for Sepsis in Children? *Pediatr Crit Care Med* 2017; 18(8):758-763
98. van Nassau SC, van Beek RH, Driessen GJ, et al: Translating Sepsis-3 Criteria in Children: Prognostic Accuracy of Age-Adjusted Quick SOFA Score in Children Visiting the Emergency Department With Suspected Bacterial Infection. *Front Pediatr* 2018; 6:266
99. Mohamed El-Mashad G, Said El-Mekawy M, Helmy Zayan M. La escala pediátrica de evaluación del fallo multiorgánico secuencial (pSOFA): una nueva escala de predicción de la mortalidad en la unidad de cuidados intensivos pediátricos. *An Pediatr (Barc)* 2020; 92(5):277-285
100. Zhong M, Huang Y, Li T, et al: Day-1 PELOD-2 and day-1 "quick" PELOD-2 scores in children with sepsis in the PICU. *J Pediatr (Rio J)* 2020; 96(5):660-665
101. Wu Z, Liang Y, Li Z, Liu G, Zheng J, Zuo Y, Li L, Cao X, Zhang J, Liang H. Accuracy Comparison Between Age-Adapted SOFA and SIRS in Predicting in-Hospital Mortality of Infected Children at China's PICU. *Shock*. 2019 Sep;52(3):347-352.

102. Romaine ST, Potter J, Khanijau A, et al: Accuracy of a Modified qSOFA Score for Predicting Critical Care Admission in Febrile Children. *Pediatrics* 2020; 146(4):e20200782
103. Niederwanger C, Varga T, Hell T, et al: Comparison of pediatric scoring systems for mortality in septic patients and the impact of missing information on their predictive power: a retrospective analysis. *PeerJ* 2020; 8:e9993
104. Hamshary AAEE, Sherbini SAE, Elgebaly HF, et al: Prevalence of multiple organ dysfunction in the pediatric intensive care unit: Pediatric Risk of Mortality III versus Pediatric Logistic Organ Dysfunction scores for mortality prediction. *Rev Bras Ter Intensiva* 2017; 29(2):206-212
105. Arias López MDP, Boada N, Fernández A, et al: Performance of the Pediatric Index of Mortality 3 Score in PICUs in Argentina: A Prospective, National Multicenter Study. *Pediatr Crit Care Med* 2018; 19(12):e653-e661
106. Arias Lopez MP, Fernández AL, Ratto ME, et al: Pediatric Index of Mortality 2 as a predictor of death risk in children admitted to pediatric intensive care units in Latin America: A prospective, multicenter study. *J Crit Care* 2015; 30:1324–1330
107. Pollack MM, Holubkov R, Glass P, et al: Functional Status Scale: new pediatric outcome measure. *Pediatrics* 2009; 124(1):e18-e28
108. Fink EL, Maddux AB, Pinto N et al: A Core Outcome Set for Pediatric Critical Care. *Crit Care Med* 2020; 48(12):1819-1828
109. Valentine SL, Sapru A, Higginson RA, et al: Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigator's (PALISI) Network; Acute respiratory Distress Syndrome Clinical Research Network(ARDSNet). Fluid balance in critically ill children with acute lung injury. *Crit Care Med* 2012; 40(10):2883-2889
110. Subhi R, Smith K, Duke T. When should oxygen be given to children at high altitude? A systematic review to define altitude-specific hypoxaemia. *Arch Dis Child* 2009; 94(1):6- 10
111. Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference Group. Pediatric acute respiratory distress syndrome: Consensus recommendations from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. *Pediatr Crit Care Med* 2015; 16(05):428-439

112. Chisti MJ, Salam MA, Smith JH, et al: Bubble continuous positive airway pressure for children with severe pneumonia and hypoxaemia in Bangladesh: an open, randomised controlled trial. *Lancet* 2015; 386:1057-1065113
113. Erickson S, Schibler A, Numa A, et al; Paediatric Study Group; Australian and New Zealand Intensive Care Society: Acute lung injury in pediatric intensive care in Australia and New Zealand: A prospective, multicenter, observational study. *Pediatr Crit Care Med* 2007; 8:317–323
114. Arduini RG, Araujo OR, Silva DC, et al: Sepsis-related acute respiratory distress syndrome in children with cancer: the respiratory dynamics of a devastating condition. Síndrome do desconforto respiratório agudo relacionada à sepse em crianças com câncer: dinâmica respiratória de uma condição devastadora. *Rev Bras Ter Intensiva* 2016; 28 (4):436-443
115. Rimensberger PC, Cheifetz IM, Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference Group. Ventilatory support in children with pediatric acute respiratory distress syndrome: proceedings from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. *Pediatr Crit Care Med* 2015; 16:S51–S60
116. Kneyber MC, de Luca D, Calderini E, et al: Recommendations for mechanical ventilation of critically ill children from the Paediatric mechanical Ventilation Consensus Conference (PEMVECC). *Intensive Care Med* 2017; 43:1764-1780
117. Flori HR, Glidden DV, Rutherford GW, et al: Pediatric acute lung injury: prospective evaluation of risk factors associated with mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171 (09):995-1001
118. Erickson S, Schibler A, Numa A, et al: Acute lung injury in pediatric intensive care in Australia and New Zealand: a prospective, multicenter, observational study. *Pediatr Crit Care Med* 2007; 8(04):317-323
119. Yehya N, Servaes S, Thomas NJ. Characterizing degree of lung injury in pediatric acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2015; 43(05):937-946
120. Zimmerman JJ, Akhtar SR, Caldewll E, et al: Incidence and outcomes of pediatric acute lung injury. *Pediatrics* 2009; 124(01):87-95
- 121 Guideline: Updates on Paediatric Emergency Triage, Assessment and Treatment: Care of Critically-Ill Children [Internet]. Geneva: World Health

Organization; 2016 [cited 2020 Nov 8]. (WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee). Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK350528/> Accessed November 2020

122. Khemani RG, Conti D, Alonzo TA, et al: Effect of tidal volume in children with acute hypoxemic respiratory failure. *Intensive Care Med* 2009; 35(08):1428-1437

123. Slutsky AS, Ranieri VM. Ventilator-induced lung injury. *N Engl J Med* 2013; 369:2126-2136.

124. Amato MB, Meade MO, Slutsky AS, et al: Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2015; 372(08):747-755

125. De Jager P, Burgerhof JG, van Heerde M, et al: Tidal volume and mortality in mechanically ventilated children: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Crit Care Med* 2014; 42(12):2461-2472

126. Chiumello D, Chidini G, Galderini E, et al: Respiratory mechanics and lung stress/strain in children with acute respiratory distress syndrome. *Ann Intensive Care* 2016; 6:11

127. Brower RG, Matthay MA, Morris A, et al: Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000; 342(18):1301-1308

128. Flori HR, Church G, Liu KD, et al: Positive fluid balance is associated with higher mortality and prolonged mechanical ventilation in pediatric patients with acute lung injury *Crit Care Res Pract* 2011; 2011:854142

129. Santschi M, Jouvét P, Leclerc F, et al; PALIVE Investigators; Pediatric acute Lung Injury and Sepsis Investigators Network (PALISI); European Society of Pediatric and Neonatal Intensive Care (ESPNIC). Acute injury in children: therapeutic practice and feasibility of international clinical trials. *Pediatr Crit Care Med* 2010; 11(06):681-689

130. Randolph AG. Management of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome in children. *Crit Care Med* 2009; 37(08):2448-2454

131. Acute Respiratory Distress Syndrome Network: Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000; 342: 1301–1308

132. Briel M, Meade M, Mercat A, et al: Higher vs Lower Positive End-Expiratory Pressure in Patients With Acute Lung Injury and Acute Respiratory Distress Syndrome Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 2010; 303(9):865-873
133. Phoenix S, Paravastu S, Columb M, et al: Does a Higher Positive End Expiratory Pressure Decrease Mortality in Acute Respiratory Distress Syndrome? A Systematic Review and Meta-analysis. *Anesthesiology* 2009; 110:1098–1105
134. Santa Cruz R, Rojas JI, Nervi R, et al: High versus low positive end-expiratory pressure (PEEP) levels for mechanically ventilated adult patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 2013(6):CD009098.
135. Khemani RG, Parvathaneni K, Yehya N, et al: Positive End-Expiratory Pressure Lower Than the ARDS Network Protocol Is Associated with Higher Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome Mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 198(1):77-89
136. Taffarel P, Bonetto G, Jorro Barón F, et al: Effectiveness analysis of high-frequency oscillatory ventilation in pediatrics patients with acute respiratory failure in a tertiary hospital. *Arch Argent Pediatr* 2012; 110(3):214-220
137. Wong JJ, Liu S, Dang H, et al: The impact of high frequency oscillatory ventilation on mortality in paediatric acute respiratory distress syndrome. *Crit Care* 2020; 24(1):31
138. PROSpect: Prone and Oscillation Pediatric Clinical Trial. Available in <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03896763> Accessed November 2020
139. Yealy DM, Kellum JA, Huang DT, et al: ProCESS Investigators. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med* 2014; 370:1683-1693
140. Peake SL, Delaney A, Bailey M, et al: ARISE Investigators; ANZICS Clinical Trials Group. Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. *N Engl J Med* 2014; 371:1496-1506
141. Mouncey PR, Osborn TM, Power GS, et al: ProMise Trial Investigators. Trial of early, goal-directed resuscitation for septic shock. *N Engl J Med* 2015; 372:1301-1311

142. Fernández-Sarmiento J, Carcillo Joseph A, Salinas Claudia M et al. Effect of a Sepsis Educational Intervention on Hospital Stay. *Pediatr Crit Care Med* 2018; 19:e321-e328
143. Maitland K, Kiguli S, Opoka RO, et al; FEAST Trial Group. Mortality after fluid bolus in African children with severe infection. *N Engl J Med* 2011; 364:2483-2495
144. Inwald D, Canter RR, Woolfall K, et al. Restricted fluid bolus versus current practice in children with septic shock: the FiSh feasibility study and pilot RCT. *Health Technol Assess* 2018; 22:1-106
145. Al-Lawati ZH, Sur M, Kennedy CE, et al: Profile of Fluid Exposure and Recognition of Fluid Overload in Critically Ill Children. *Pediatr Crit Care Med* 2020; 21(8):760-766
146. Boyd JH, Forbes J, Nakada TA, et al: Fluid resuscitation in septic shock: a positive fluid balance and elevated central venous pressure are associated with increased mortality. *Crit Care Med* 2011; 39:259-265
147. Acheampong A, Vincent JL. A positive fluid balance is an independent prognostic factor in patients with sepsis. *Crit Care* 2015; 19:251
148. Ventura Andrea M. Are Fluids really necessary for all septic children?. *Pediatr Crit Care Med* 2020; 21(9):852-853
149. Díaz F, Nuñez MJ, Pino P, et al: Implementation of preemptive fluid strategy as a bundle to prevent fluid overload in children with acute respiratory distress syndrome and sepsis. *BMC Pediatr* 2018; 18:207
150. Monteiro Medeiros DN, Ferreira Ferranti J, Figueiredo Delgado A, et al: Colloids for the Initial Management of Severe Sepsis and Septic Shock in Pediatric Patients A Systematic Review. *Pediatr Emer Care* 2015; 31:e11–e16
151. Hippensteel JA, Uchimido R, Tyler PD, et al: Intravenous fluid resuscitation is associated with septic endothelial glycocalyx degradation. *Crit Care* 2019; 23:259
152. Rovas A, Seidel LM, Vink H, et al: Association of sublingual microcirculation parameters and endothelial glycocalyx dimensions in resuscitated sepsis. *Crit Care* 2019; 23:260

153. van der Heijden M, Verheij J, van Nieuw Amerongen GP et al. Crystalloid or colloid fluid loading and pulmonary permeability, edema, and injury in septic and nonseptic critically ill patients with hypovolemia. *Crit Care Med* 2009; 37:1275–1281
154. Johansson P, Stensballe J, Ostrowski S. Shock induced endotheliopathy (SHINE) in acute critical illness - a unifying pathophysiologic mechanism. *Crit Care* 2017; 21:25
155. Muller RB, Ostrowski SR, Haase N et al: Markers of endothelial damage and coagulation impairment in patients with severe sepsis resuscitated with hydroxyethyl starch 130/0.42 vs ringer acetate. *J Crit Care* 2016; 32:16–20
156. Fernández-Sarmiento J, Salazar-Peláez L, Carcillo J. The endothelial glycocalyx: a fundamental determinant of vascular permeability in sepsis. *Pediatr Crit Care Med* 2020; 21:e291-e300
157. Semler MW, Self WH, Wanderer JP, et al: SMART Investigators and the Pragmatic Critical Care Research Group: Balanced crystalloids versus saline in critically ill adults. *N Engl J Med* 2018; 378:829–839
158. Emrath ET, Fortenberry JD, Travers C, et al: Resuscitation with balanced fluids is associated with improved survival in pediatric severe sepsis. *Crit Care Med* 2017; 45:1177–1183
159. Fernández-Sarmiento J, Alcalá-Lozano C, Barrera PA, Erazo Vargas SC, Gómez Cortes LB et al. Association Between Unbalanced Solutions and Acute Kidney Injury During Fluid Resuscitation in Children With Sepsis. *Journal of Intensive Care Medicine*. April 2021. doi:[10.1177/08850666211004453](https://doi.org/10.1177/08850666211004453)
160. Ramos Garcia PC, Tedesco Tonial C, Piva JP. Septic shock in pediatrics: the state-of-the-art. *J Pediatr (Rio J)* 2020; 96 Suppl 1:87-98
161. Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, et al: Executive Summary: Surviving Sepsis Campaign International Guidelines for the Management of Septic Shock and Sepsis-Associated Organ Dysfunction in Children. *Pediatr Crit Care Med* 2020; 21(2):186-195
162. Oliveira CF, Nogueira de Sá FR, Oliveira DS, et al: Time- and fluid-sensitive resuscitation for hemodynamic support of children in septic shock: barriers to the implementation of the American College of Critical Care Medicine/Pediatric

Advanced Life Support Guidelines in a pediatric intensive care unit in a developing world. *Pediatr Emerg Care*. 2008; 24(12):810-815

163. Kohn Loncarica G, Fustiñana A, Jabornisky R. Recommendations for the management of pediatric septic shock in the first hour (part one). *Arch Argent Pediatr* 2019; 1;117(1):e14-e23

164. Davis AL, Carcillo JA, Aneja RK, et al: American College of Critical Care Medicine Clinical Practice Parameters for Hemodynamic Support of Pediatric and Neonatal Septic Shock. *Crit Care Med* 2017; 45(6):1061-1093

165. Kohn Loncarica G. Soporte hemodinámico precoz en el shock séptico [Early hemodynamic support in septic shock]. *Arch Argent Pediatr* 2010; 108(3):249-254

166. Ventura AM, Shieh HH, Bousso A, 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):2292-2302

167. Ramaswamy KN, Singhi S, Jayashree M, 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-e512

168. Piva J, Alquati T, Garcia PC, et al: Norepinephrine infusion increases urine output in children under sedative and analgesic infusion. *Rev Assoc Med Bras* 2014; 60(3):208-215

169. Avni T, Lador A, Lev S, et al: Vasopressors for the Treatment of Septic Shock: Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2015; 10(8):e0129305

170. El-Nawawy AA, Abdelmohsen AM, Hassouna HM. Role of echocardiography in reducing shock reversal time in pediatric septic shock: a randomized controlled trial. *J Pediatr (Rio J)* 2018; 94(1):31-39

171. Oliveira CF, Oliveira DS, Gottschald AF, et al: ACCM/PALS haemodynamic support guidelines for paediatric septic shock: an outcomes comparison with and without monitoring central venous oxygen saturation. *Intensive Care Med* 2008; 34(6):1065-1075

172. Han YY, Carcillo JA, Dragotta MA, et al: Early reversal of pediatric-neonatal septic shock by community physicians is associated with improved outcome. *Pediatrics* 2003; 112(4):793-799

173. Lampin ME, Rousseaux J, Botte A, et al: Noradrenaline use for septic shock in children: doses, routes of administration and complications. *Acta Paediatr* 2012; 101(9):e426-430
174. Patregnani JT, Sochet AA, Klugman D. Short-Term Peripheral Vasoactive Infusions in Pediatrics: Where Is the Harm? *Pediatr Crit Care Med* 2017; 18(8):e378-e381
175. Davis AL, Carcillo JA, Aneja RK, et al: American College of Critical Care Medicine Clinical Practice Parameters for Hemodynamic Support of Pediatric and Neonatal Septic Shock. *Crit Care Med* 2017; 45(6):1061-1093
176. Arraigada D, Donoso A, Cruces P, et al: Actualización en la monitorización hemodinámica. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2013; 70(4):273-282
177. Garcia PCR, Tonial CT, Piva JP. Septic shock in pediatrics: the state-of-the-art. *J Pediatr (Rio J)* 2020; 96 Suppl 1:87-98
178. Singh Y, Villaescusa JU, da Cruz EM, et al: Recommendations for hemodynamic monitoring for critically ill children-expert consensus statement issued by the cardiovascular dynamics section of the European Society of Paediatric and Neonatal Intensive Care (ESPNIC). *Crit Care* 2020; 24(1):620
179. Sankar J, Singh M, Kumar K, et al: 'Intermittent' versus 'continuous' ScvO₂ monitoring in children with septic shock: a randomised, non-inferiority trial. *Intensive Care Med* 2020; 46(1):82-92
180. Parshuram CS, Dryden-Palmer K, Farrell C, et al: Canadian Critical Care Trials Group and the EPOCH Investigators: Effect of a pediatric early warning system on all-cause mortality in hospitalized pediatric patients: The EPOCH randomized clinical trial. *JAMA* 2018; 319:1002-1012
181. Cruz AT, Perry AM, Williams EA, et al: Implementation of goal-directed therapy for children with suspected sepsis in the emergency department. *Pediatrics* 2011; 127:e758–e766
182. Lane RD, Funai T, Reeder R, et al: High reliability pediatric septic shock quality improvement initiative and decreasing mortality. *Pediatrics* 2016; 138:e20154153

183. Husabø G, Nilsen RM, Flaatten H, Solligård E, Frich JC et al. Early diagnosis of sepsis in emergency departments, time to treatment, and association with mortality: An observational study. *PLoS One*. 2020 Jan 22;15(1):e0227652.
184. Balamuth F, Weiss SL, Fitzgerald JC, et al: Protocolized treatment is associated with decreased organ dysfunction in pediatric severe sepsis. *Pediatr Crit Care Med* 2016; 17:817–822
185. Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, et al: Surviving Sepsis Campaign International Guidelines for the Management of Septic Shock and Sepsis-Associated Organ Dysfunction in Children. *Pediatr Crit Care Med* 2020; 21(2):e52-e106
186. Weiss SL, Fitzgerald JC, Balamuth F, et al: Delayed antimicrobial therapy increases mortality and organ dysfunction duration in pediatric sepsis. *Crit Care Med* 2014; 42:2409–2417
187. Evans IVR, Phillips GS, Alpern ER, et al: Association between the New York sepsis care mandate and in-hospital mortality for pediatric sepsis. *JAMA* 2018; 320:358–367
188. Odetola FO, Gebremariam A. Resource Use and Outcomes for Children Hospitalized With Severe Sepsis or Septic Shock. *J Intensive Care Med*. 2021;36(1):89-100
189. Paul R, Neuman MI, Monuteaux MC, et al: Adherence to PALS sepsis guidelines and hospital length of stay. *Pediatrics* 2012; 130:e273–e280
190. Kortz TB, Axelrod DM, Chisti MJ, et al: Clinical outcomes and mortality before and after implementation of a pediatric sepsis protocol in a limited resource setting: A retrospective cohort study in Bangladesh. *PLoS One* 2017; 12:e0181160
191. Long E, Babl FE, Angleley E, et al: A prospective quality improvement study in the emergency department targeting paediatric sepsis. *Arch Dis Child* 2016; 101:945–950
192. Lane RD, Funai T, Reeder R, et al: High reliability pediatric septic shock quality improvement initiative and decreasing mortality. *Pediatrics* 2016; 138:e20154153
193. Balamuth F, Weiss SL, Fitzgerald JC, et al: Protocolized treatment is associated with decreased organ dysfunction in pediatric severe sepsis. *Pediatr Crit Care Med* 2016; 17:817–822

194. Cruz AT, Perry M, Williams EA, et al: Implementation of goal-directed therapy for children with suspected sepsis in the emergency department. *Pediatrics* 2011; 127:e758–e766
195. Workman JK, Ames SG, Reeder RW, et al: Treatment of pediatric septic shock with the surviving sepsis campaign guidelines and PICU patient outcomes. *Pediatr Crit Care Med* 2016; 17:e451–e458
196. Larsen GY, Mecham N, Greenberg R: An emergency department septic shock protocol and care guideline for children initiated at triage. *Pediatrics* 2011; 127:1585–1592
197. Tuuri RE, Gehrig MG, Busch CE, et al: “Beat the Shock Clock”: An interprofessional team improves pediatric septic shock care. *Clin Pediatr (Phila)* 2016; 55:626–638
198. Schlapbach LJ, Weiss SL, Wolf J: Reducing collateral damage from mandates for time to antibiotics in pediatric sepsis-primum. *JAMA Pediatr* 2019; 173:409–410
199. Huber S, Hetzer B, Crazzolara R, et al: The correct blood volume for pediatric blood cultures: a conundrum? *Clin Microbiol Infect* 2020; 26:168-173
200. Klompas M, Calandra T, Singer M: Antibiotics for sepsis-finding the equilibrium. *JAMA* 2018; 320:1433–1434
201. Mi MY, Klompas M, Evans L: Early administration of antibiotics for suspected sepsis. *N Engl J Med* 2019; 380(6):593-596
203. NICE guidelines 2016 Community-acquired sepsis by the National Institute for Health and Care Excellence [NICE] in the United Kingdom)] Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/qs161/resources/sepsis-pdf-75545595402181>
[Accessed November 2020](#)
204. Agyeman PKA, Schlapbach LJ, Giannoni E, et al; Swiss Pediatric Sepsis Study: Epidemiology of blood culture-proven bacterial sepsis in children in Switzerland: A population-based cohort study. *Lancet Child Adolesc Health* 2017; 1:124–133
205. Harris PNA, Tambyah PA, Lye DC et al: Effect of Piperacillin-Tazobactam vs Meropenem on 30-Day Mortality for Patients With E coli or Klebsiella

pneumoniae Bloodstream Infection and Ceftriaxone Resistance A Randomized Clinical Trial *JAMA* 2018; 320(10):984–994

206. Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, et al: Corticosteroids for treating sepsis in children and adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019, Issue 12. Art. No.: CD002243.

207. Gibbison B, López-López JA, Higgins JPT, et al: Corticosteroids in septic shock: a systematic review and network meta-analysis. *Crit Care*. 2017; 21(1):78

208. El-Nawawy A, Khater D, Omar H, Wali Y: Evaluation of Early Corticosteroid Therapy in Management of Pediatric Septic Shock in Pediatric Intensive Care Patients: A Randomized Clinical Study. *Pediatr Infect Dis J*. 2017; 36(2):155-159

209. Yanni GN, Destariani CP, Lubis AN, et al: Thyroid Hormone Profile in Children with Sepsis: Does Euthyroid Sick Syndrome Exist? *Open Access Maced J Med Sci* 2019; 7:1110-1113

210. Langouche L, Jacobs A, Van den Berghe G: Nonthyroidal Illness Syndrome Across the Ages. *J Endocr Soc* 2019; 3:2313-2325

211. den Brinker M, Dumas B, Visser T J, et al: Thyroid function and outcome in children who survived meningococcal septic shock. *Intensive Care Med* 2005; 31:970-976

212. Abu El-Ella SS, El-Mekkawy MS , El-Dihemey MA: Prevalence and prognostic value of non-thyroidal illness syndrome among critically ill children. *An Pediatr (Barc)* 2019; 90:237-243

213. Marik PE, Khangoora V, Rivera R, et al: Hydrocortisone, Vitamin C, and Thiamine for the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock: A Retrospective Before-After Study. *Chest* 2017; 151:1229-1238

214. Wald EL, Sanchez-Pinto LN, Smith CM, et al: Hydrocortisone-Ascorbic Acid-Thiamine Use Associated with Lower Mortality in Pediatric Septic Shock. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 201:863-867

215. Fujii T, Luethi N, Young PJ, et al: Effect of Vitamin C, Hydrocortisone, and Thiamine vs Hydrocortisone Alone on Time Alive and Free of Vasopressor Support Among Patients With Septic Shock: The VITAMINS Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2020; 323:423-431

216. Moskowitz A, Huang DT, Hou PC, et al: Effect of Ascorbic Acid, Corticosteroids, and Thiamine on Organ Injury in Septic Shock: The ACTS Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2020; 324:642-650
217. Mohamed ZU, Prasannan P, Moni M, et al: Vitamin C Therapy for Routine Care in Septic Shock (ViCTOR) Trial: Effect of Intravenous Vitamin C, Thiamine, and Hydrocortisone Administration on Inpatient Mortality among Patients with Septic Shock. *Indian J Crit Care Med* 2020; 24:653-661
218. Mehta NM, Compher C, A.S.P.E.N. Board of Directors: A.S.P.E.N. Clinical Guidelines: nutrition support of the critically ill child. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2009; 33(3):260-276
219. Joosten KFM, Hulst JM: Nutritional screening tools for hospitalized children: methodological considerations. *Clin Nutr Edinb Scotl* 2014; 33(1):1–5
220. Zamberlan P, Delgado AF, Leone C, et al: Nutrition therapy in a pediatric intensive care unit: indications, monitoring, and complications. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2011; 35(4):523–529
221. Grippa RB, Silva PS, Barbosa E, et al: Nutritional status as a predictor of duration of mechanical ventilation in critically ill children. *Nutrition* 2017; 33:91-95
222. De Moraes Silveira CR, De Mello ED, Antonacci Carvalho PR: Evolution of nutritional status of pediatric in patients of a tertiary care general hospital in Brazil. *Nutr Hosp* 2008; 23(6):599–606
223. Lee JH, Rogers E, Chor YK, et al: Optimal nutrition therapy in paediatric critical care in the Asia-Pacific and Middle East: a consensus. *Asia Pac J Clin Nutr* 2016; 25(4):676-696
224. Joffe A, Anton N, Lequier L, et al: Nutritional support for critically ill children. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 15:CD005144
225. Campos S, Sasbon J: Encuesta latinoamericana de nutrición en Cuidados IntensivosPedia´tricos (ELAN-CIP). *An Pediatr (Barc)* 2009; 71(1):5–12
226. Mehta NH, Compher C and A.S.P.E.N. Board of Directors. A.S.P.E.N. Clinical Guidelines: Nutrition Support of the Critically Ill Child. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2009; 33:260

227. Panchal AK, Manzi J, Connolly S, et al: Safety of enteral feedings in critically ill children receiving vasoactive agents. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2016; 40:236–241
228. King W, Petrillo T, Pettignano R: Enteral nutrition and cardiovascular medications in the pediatric intensive care unit. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2004; 28:334–338
229. Lopez-Herce J, Santiago MJ, Sanchez C, et al: Risk factors for gastrointestinal complications in critically ill children with transpyloric enteral nutrition. *Eur J Clin Nutr* 2008; 62:395–400
230. Vidigal MVM, Leite HP, Nogueira PCK : Factors Associated With Peptide-based Formula Prescription in a Pediatric Intensive Care Unit. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 54:620-623
231. Meert KL, Daphtary KM, Metheny NA: Gastric vs small-bowel feeding in critically ill children receiving mechanical ventilation: a randomized controlled trial. *Chest* 2004; 126:872-878
232. Sanchez C, Lopez-Herce J, Carrillo A, et al: Early transpyloric enteral nutrition in critically ill children. *Nutrition* 2007; 23:16-22
233. Vidigal MVM, Leite HP, Nogueira PCK. Factors Associated With Peptide-based Formula Prescription in a Pediatric Intensive Care Unit: *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. mayo de 2012;54(5):620-3.
234. Al-Biltagi MAM, Abo-Elezz AAE, Abd-Elhafez MA, et al: Beneficial Effects of Omega-3 Supplement to the Enteral Feeding in Children With Mild to Moderate Sepsis. *J Intensive Care Med* 2017; 32(3):212-217
235. Tume LN, Woolfall K, Arch B, et al: Routine gastric residual volume measurement to guide enteral feeding in mechanically ventilated infants and children: the GASTRIC feasibility study. *Health Technol Assess* 2020; 24(23):1-120
236. Tume LN, Bickerdike A, Latten L, et al: Routine gastric residual volume measurement and energy target achievement in the PICU: A comparison study. *Eur J Pediatr* 2017; 176:1637–1644
237. Carcillo JA, Dean JM, Holubkov R, et al: Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) Collaborative Pediatric

Critical Care Research Network (CPCCRN): The randomized comparative pediatric critical illness stress-induced immune suppression (CRISIS) prevention trial. *Pediatr Crit Care Med* 2012; 13:165–173

238. De Waele E, Malbrain MLNG, Spapen H. Nutrition in Sepsis: A Bench-to-Bedside Review. *Nutrients*. 2020 Feb 2;12(2):395.

239. Fivez T, Kerklaan D, Mesotten D, et al: Early versus Late Parenteral Nutrition in Critically Ill Children. *N Engl J Med* 2016; 374(12):1111-1122

240. Verbruggen SC, Schierbeek H, Coss-Bu J, et al. Albumin synthesis rates in post-surgical infants and septic adolescents; influence of amino acids, energy, and insulin. *Clin Nutr* 2011; 30(4):469-477

241. Tume LN, Valla FV, Joosten K, et al: Nutritional support for children during critical illness: European Society of Pediatric and Neonatal Intensive Care (ESPNIC) metabolism, endocrine and nutrition section position statement and clinical recommendations. *Intensive Care Med* 2020; 46(3):411-425

242. Bollhalder L, Pfeil AM, Tomonaga Y, et al: A systematic literature review and meta-analysis of randomized clinical trials of parenteral glutamine supplementation. *Clin Nutr* 2013; 32:213–223

243. Briassoulis G, Filippou O, Hatzi E, et al: Early enteral administration of immunonutrition in critically ill children: Results of a blinded randomized controlled clinical trial. *Nutrition* 2005; 21:799–807

244. Carcillo JA, Dean JM, Holubkov R, et al; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) Collaborative Pediatric Critical Care Research Network (CPCCRN): The randomized comparative pediatric critical illness stress-induced immune suppression (CRISIS) prevention trial. *Pediatr Crit Care Med* 2012; 13:165–173

245 Argaman Z, Young VR, Noviski N, et al: Arginine and nitric oxide metabolism in critically ill septic pediatric patients. *Crit Care Med* 2003; 31:591–597

246. Lacroix J, Hébert PC, Hutchison JS, et al. Transfusion strategies for patients in pediatric intensive care units. *N Engl J Med* 2007; 356(16):1609-1619

247. Valentine SL, Bembea MM, Muszynski JA, Cholette JM, Doctor A et al: Recommendations for RBC Transfusion Practice in Critically Ill Children From the

Pediatric Critical Care Transfusion and Anemia Expertise Initiative. *Pediatr Crit Care Med* 2018; 19(9):884-898

248. Karam O, Tucci M, Ducruet T, et al. Red blood cell transfusion thresholds in pediatric patients with sepsis. *Pediatr Crit Care Med* 2011; 12(5):512-518

249. Elshinawy M, Kamal M, Nazir H, et al: Sepsis-related anemia in a pediatric intensive care unit: transfusion-associated outcomes. *Transfusion* 2020; 60 Suppl 1:S4-S9

250. Gauvin F, Spinella PC, Lacroix J, et al : Association between length of storage of transfused red blood cells and multiple organ dysfunction syndrome in pediatric intensive care patients. *Transfusion* 2010; 50(9):1902-1913

251. Spinella PC, Tucci M, Fergusson DA, et al: Effect of Fresh vs Standard-issue Red Blood Cell Transfusions on Multiple Organ Dysfunction Syndrome in Critically Ill Pediatric Patients: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019; 322(22):2179-2190

252. Kahn S, Chegondi M, Nellis ME, et al: Overview of Plasma and Platelet Transfusions in Critically Ill Children. *Front Pediatr* 2020; 8:601659

253. Du Pont-Thibodeau G, Tucci M, Robitaille N, et al : Platelet Transfusions in Pediatric Intensive Care. *Pediatr Crit Care Med* 2016; 17(9):e420-e429

254. Curley A, Stanworth SJ, Willoughby K, et al: Randomized Trial of Platelet-Transfusion Thresholds in Neonates. *N Engl J Med*. 2019 Jan 17;380(3):242-251. doi: 10.1056/NEJMoa1807320. Epub 2018 Nov 2. PMID: 30387697.

255. Levy JH, Grottke O, Fries D, et al: Therapeutic Plasma Transfusion in Bleeding Patients: A Systematic Review. *Anesth Analg* 2017; 124(4):1268-1276

256. Huber J, Stanworth SJ, Doree C, et al: Prophylactic plasma transfusion for patients without inherited bleeding disorders or anticoagulant use undergoing non-cardiac surgery or invasive procedures. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019; 11(11):CD012745

257. Karam O, Demaret P, Shefler A, et al: Indications and Effects of Plasma Transfusions in Critically Ill Children. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 191(12):1395-1402

258. Pieters BJ, Conley L, Weiford J, et al. Prophylactic versus reactive transfusion of thawed plasma in patients undergoing surgical repair of craniosynostosis: a randomized clinical trial. *Paediatr Anaesth* 2015; 25(3):279-287
259. Karam O, Lacroix J, Robitaille N, et al: Association between plasma transfusions and clinical outcome in critically ill children: A prospective observational study. *Vox Sang* 2013; 104:342–349
260. Church GD, Matthay MA, Liu K, et al: Blood product transfusions and clinical outcomes in pediatric patients with acute lung injury. *Pediatr Crit Care Med* 2009; 10:297–302