

Guías Internacionales de la Campaña para Sobrevivir a la Sepsis para el tratamiento en niños del shock/choque séptico y la disfunción orgánica asociada a la sepsis

Scott L. Weiss, Mark J. Peters, Waleed Alhazzani, Michael S. D. Agus, Heidi R. Flori, David P. Inwald, Simon Nadel, Luregn J. Schlapbach, Robert C. Tasker, Andrew C. Argent, Joe Brierley, Joseph Carcillo, Enitan D. Carrol, Christopher L. Carroll, Ira M. Cheifetz, Karen Choong, Jeffrey J. Cies, Andrea T. Cruz, Daniele De Luca, Akash Deep, Saul N. Faust, Claudio Flauzino De Oliveira, Mark W. Hall, Paul Ishimine, Etienne Javouhey, Koen F. M. Joosten, Poonam Joshi, Oliver Karam, Martin C. J. Kneyber, Joris Lemson, Graeme MacLaren, Nilesh M. Mehta, Morten Hylander Møller, Christopher J. L. Newth, Trung C. Nguyen, Akira Nishisaki, Mark E. Nunnally, Margaret M. Parker, Raina M. Paul, Adrienne G. Randolph, Suchitra Ranjit, Lewis H. Romer3, Halden F. Scott, Lyvonne N. Tume, Judy T. Verger, Eric A. Williams, Joshua Wolf, Hector R. Wong, Jerry J. Zimmerman, Niranjana Kissoon and Pierre Tissieres

© 2020 ESICM, SCCM and WFPICCS

Pediatric Critical Care Medicine. 21(2):e52-e106, February 2020. <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000002198>
Intensive Care Med (2020) 46 (Suppl 1): S10–S67 <https://doi.org/10.1007/s00134-019-05878-6>

Resumen

Objetivos: Desarrollar recomendaciones basadas en evidencia para los médicos que atienden a niños (incluidos bebés, niños en edad escolar y adolescentes) con shock/choque séptico y otras disfunciones orgánicas asociadas a sepsis.

Diseño: Se convocó un panel de 49 expertos internacionales, que representan a 12 organizaciones internacionales, así como tres metodólogos y tres miembros públicos. Los miembros del panel se reunieron en reuniones internacionales clave (para los miembros del panel que asistieron a la conferencia), y se celebró una reunión independiente para todos los miembros del panel en noviembre de 2018. Al comienzo del proceso se desarrolló una política formal de conflicto de intereses aplicada en todas partes. Las teleconferencias y el debate electrónico entre los presidentes, copresidentes, metodólogos y jefes de grupo, así como dentro de los subgrupos, sirvieron como parte integral del proceso de desarrollo de la guía.

Métodos: El panel consistió en seis subgrupos: reconocimiento y manejo de infección, hemodinamia y reanimación, ventilación, terapias endocrinas y metabólicas, terapias complementarias y prioridades de investigación. Realizamos una revisión sistemática para cada pregunta de Población, Intervención, Control y Resultados para identificar la mejor evidencia disponible, resumimos estadísticamente la evidencia y luego evaluamos la calidad de la evidencia usando el enfoque de Evaluación, Desarrollo y Evaluación de la Clasificación de Recomendaciones. Utilizamos el marco de evidencia a decisión para formular recomendaciones como fuertes o débiles, o como una declaración de mejores prácticas. Además, se incluyeron declaraciones "en nuestra práctica" cuando la evidencia no era concluyente para emitir una recomendación, pero el panel consideró que alguna orientación basada en patrones de práctica puede ser apropiada.

Resultados: El panel proporcionó 77 declaraciones sobre el manejo y la reanimación de niños con shock/choque séptico y otras disfunciones orgánicas asociadas a sepsis. En general, seis eran recomendaciones fuertes, 49 eran recomendaciones débiles y nueve eran declaraciones de mejores prácticas. Para 13 preguntas, no se pudieron hacer recomendaciones; pero, para 10 de estos, se proporcionaron declaraciones "en nuestra práctica". Además, se identificaron 52 prioridades de investigación.

Conclusiones: una gran cohorte de expertos internacionales pudo llegar a un consenso con respecto a muchas recomendaciones para la mejor atención de los niños con sepsis, reconociendo que la mayoría de los aspectos de la atención tenían evidencia de calidad relativamente baja, lo que resultó en la emisión frecuente de recomendaciones débiles. A pesar de este desafío, estas recomendaciones sobre el manejo de niños con shock/choque séptico y otras disfunciones orgánicas asociadas a la sepsis proporcionan una base para una atención constante para mejorar los resultados e informar futuras investigaciones.

Palabras clave: Medicina basada en la evidencia, Evaluación de la evaluación de las recomendaciones, Criterios de desarrollo y evaluación, Pautas, Infección, Pediatría, Sepsis, Shock/Choque séptico, Campaña para Sobrevivir a la Sepsis



Traducción: Pilar Arias¹, Daniela de Souza¹, Jaime Fernández-Sarmiento¹, Gustavo Gonzalez¹, Juan Camilo Jaramillo-Bustamante², Manuel Munaico¹, Roberto Jabornisky¹

¹Comité de Sepsis SLACIP

²Universidad de Antioquía

Introducción

La sepsis es una de las principales causas de morbilidad, mortalidad y de utilización de servicios de salud para niños en todo el mundo. A nivel mundial, se estima que se producen 22 casos de sepsis infantil por cada 100,000 años/persona y 2202 casos de sepsis neonatal por cada 100,000 nacimientos vivos, lo que se traduce en 1.2 millones de casos de sepsis infantil por año [1]. Más del 4% de todos los pacientes hospitalizados menores de 18 años y ~ 8% de los pacientes ingresados en UCIP (Unidades de Cuidados Intensivos Pediátricos) en países de altos ingresos tienen sepsis [2–6]. La mortalidad de los niños con sepsis oscila entre el 4% y el 50%, según la gravedad de la enfermedad, los factores de riesgo y la ubicación geográfica [2, 3, 7–9]. La mayoría de los niños que mueren de sepsis sufren shock/choque refractario o síndrome de disfunción orgánica múltiple, con muchas muertes ocurridas dentro de las 48-72 horas iniciales de tratamiento [10-13]. La identificación temprana y la reanimación y el manejo adecuados son, por lo tanto, críticos para optimizar los resultados para los niños con sepsis.

En 2001, la Campaña para Sobrevivir a la Sepsis (SSC) fue formada por la Sociedad de Medicina de Cuidados Críticos (SCCM), la Sociedad Europea de Medicina de Cuidados Intensivos (ESICM) y el Foro Internacional de Sepsis. Un objetivo principal del SSC era desarrollar guías y recomendaciones basadas en evidencia para la reanimación y el manejo de pacientes con sepsis. Las directrices iniciales se publicaron en 2004 y se han revisado y actualizado cada cuatro años a partir de entonces. Después de la edición de 2016, SCCM y ESICM reafirmaron su compromiso con pautas basadas en evidencia para todos los pacientes al formar grupos de trabajo separados dedicados a pautas para adultos y niños.

El objetivo de las “Guías Internacionales de la Campaña para Sobrevivir a la Sepsis de SCCM / ESICM para el manejo del shock/choque séptico y la disfunción orgánica asociada a la sepsis en los niños” es brindar orientación a los médicos que atienden a niños (incluidos bebés, niños en edad escolar y adolescentes) con shock/choque séptico y otras disfunciones orgánicas asociadas a sepsis. Intentamos aprovechar la experiencia de un equipo clínico y metodológico para crear recomendaciones integrales basadas en evidencia para



Traducción: Pilar Arias¹, Daniela de Souza¹, Jaime Fernández-Sarmiento¹, Gustavo Gonzalez¹, Juan Camilo Jaramillo-Bustamante², Manuel Munaico¹, Roberto Jabornisky¹

¹Comité de Sepsis SLACIP

²Universidad de Antioquía

el reconocimiento y manejo de niños con shock/choque séptico u otra disfunción orgánica asociada a sepsis.

Las recomendaciones de estas pautas se basan en la mejor evidencia actual, pero no pueden reemplazar la capacidad de toma de decisiones del clínico cuando se le presenta el conjunto único de variables clínicas de un paciente.

Las recomendaciones están destinadas a guiar la "mejor práctica" en lugar de establecer un algoritmo de tratamiento o definir el estándar de atención.

Estas guías son apropiadas para tratar el shock/choque séptico y otras disfunciones orgánicas asociadas a la sepsis en un hospital, en una emergencia o en aquellos lugares de atención urgente de pacientes, sin embargo algunas pautas pueden ser aplicadas en otros lugares. Aunque las recomendaciones se desarrollaron sin tener en cuenta la disponibilidad de recursos, reconocemos que la variación dentro y entre los sistemas de atención médica y las regiones geográficas determinará la aplicación práctica de estas pautas.

Aunque varias recomendaciones para el cuidado de niños con sepsis y shock/choque séptico han sido publicadas previamente [14-16], estas nuevas pautas no están destinadas a actualizar o reproducir guías anteriores. En cambio, el objetivo de la "Campaña para Sobrevivir a la Sepsis" de SCCM / ESICM es proporcionar un enfoque basado en la evidencia para el manejo del shock/choque séptico y otras disfunciones orgánicas asociadas a la sepsis en niños utilizando un enfoque metodológico integral y transparente por un panel con diversidad profesional.

Metodología

Definiciones

En 2005, la Conferencia Internacional de Consenso de Sepsis Pediátrica publicó definiciones y criterios para sepsis, sepsis severa y shock/choque séptico en niños basados en los puntos de vista predominantes de la sepsis adulta en ese momento con modificaciones para la fisiología basadas en la edad y consideraciones de maduración [17]. En 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



Traducción: Pilar Arias¹, Daniela de Souza¹, Jaime Fernández-Sarmiento¹, Gustavo Gonzalez¹, Juan Camilo Jaramillo-Bustamante², Manuel Munaico¹, Roberto Jabornisky¹

¹Comité de Sepsis SLACIP

²Universidad de Antioquía

acompaña de disfunción circulatoria y celular/metabólica el cual está asociado con un mayor riesgo de mortalidad [18]. El término "sepsis severa/grave" fue reemplazado por esta nueva definición de sepsis. Aunque se ha intentado aplicar lo establecido en el Consenso de Sepsis-3 a los niños [19, 20], las revisiones formales de las definiciones de sepsis pediátrica de 2005 siguen pendientes [21]. Por lo tanto, la mayoría de los estudios utilizados para establecer evidencia para estas guías se referían a la nomenclatura de 2005 en la cual la sepsis severa/grave se definió como:

- (1) 2 o más criterios de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS/SIRS) basados en la edad,
- (2) confirmación o sospecha de infección invasiva, y
- (3) disfunción cardiovascular, síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA/ARDS), o 2 o más disfunciones orgánicas no cardiovasculares.

El shock/choque séptico se definió como el subconjunto de pacientes con sepsis que además tienen disfunción cardiovascular, esto es: hipotensión, tratamiento con un medicamento vasoactivo o perfusión alterada.

Sin embargo, se incluyeron los estudios que definieron la sepsis como una infección grave que conduce a una disfunción orgánica potencialmente mortal, incluso si los criterios utilizados para definir la sepsis se desviaban de las definiciones de consenso del 2005.

Acorde a los propósitos de estas Guías, definimos el shock/choque séptico en niños como la infección grave que conduce a disfunción cardiovascular (incluyendo hipotensión, necesidad de tratamiento con un medicamento vasoactivo o perfusión alterada) y disfunción orgánica asociada a sepsis en niños como la infección grave que conduce a disfunción orgánica cardiovascular o no cardiovascular. Debido a que actualmente hay disponibles varios métodos para identificar la disfunción orgánica aguda en niños [17, 19, 20, 22, 23], elegimos no señalar una definición o esquema específico para este propósito.

Grupo de pacientes donde aplican las Guías

El panel pretendió que estas pautas se aplicaran a todos los pacientes nacidos de una gestación mayor o igual a 37 semanas hasta los 18 años de edad con



Traducción: Pilar Arias¹, Daniela de Souza¹, Jaime Fernández-Sarmiento¹, Gustavo Gonzalez¹, Juan Camilo Jaramillo-Bustamante², Manuel Munaico¹, Roberto Jabornisky¹

¹Comité de Sepsis SLACIP

²Universidad de Antioquía

sepsis severa/grave o shock/choque séptico según lo definido por la Conferencia Internacional de Consenso de Sepsis Pediátrica de 2005 o que incluye infección severa que conduce a una disfunción orgánica que amenaza a la vida. Prácticamente, todos los bebés, niños y adolescentes con shock/choque séptico u otra disfunción orgánica aguda asociada a sepsis están incluidos en este alcance. Por simplicidad, de ahora en adelante usaremos el término "niños" para referirnos a bebés, niños en edad escolar y adolescentes en estas pautas.

Todas las recomendaciones se aplican a niños con shock/choque séptico y otras disfunciones orgánicas agudas asociadas a sepsis, a menos que se incluyan en la recomendación de calificaciones específicas, como el subconjunto con compromiso inmunitario.

Aunque estas pautas no están destinadas a abordar el tratamiento de la infección con o sin SRIS/SIRS cuando no hay una disfunción orgánica aguda asociada, reconocemos que la sepsis existe como un espectro y que algunos niños sin disfunción orgánica aguda conocida pueden beneficiarse de terapias similares a las utilizadas en niños con disfunción orgánica conocida. Finalmente, reconociendo que la sepsis neonatal, especialmente en los bebés prematuros, puede tener aspectos patológicos, biológicos y consideraciones terapéuticas distintas, los recién nacidos de menos de 37 semanas de gestación están excluidos del alcance de estas pautas. El panel buscó incluir a los recién nacidos a término (0–28 días) nacidos con una gestación mayor o igual a 37 semanas dentro del alcance de estas pautas porque estos bebés pueden ser reconocidos y resucitados fuera de una sala de recién nacidos o una UCI neonatal. Sin embargo, debido a que el panel no abordó específicamente los estudios de recién nacidos con infección perinatal o afecciones que pueden estar asociadas con sepsis neonatal (por ejemplo, hipertensión pulmonar persistente del recién nacido), estas guías no abordan todas las consideraciones de manejo para la sepsis neonatal.

Aplicación de pautas por disponibilidad de recursos locales

Los usuarios a los que están destinadas estas Guías son los profesionales de la salud que atienden a niños con shock/choque séptico u otra disfunción orgánica asociada a la sepsis en un hospital, emergencia u otro entorno de atención aguda. Sin embargo, reconocemos que es probable que muchas de las



Traducción: Pilar Arias¹, Daniela de Souza¹, Jaime Fernández-Sarmiento¹, Gustavo Gonzalez¹, Juan Camilo Jaramillo-Bustamante², Manuel Munaico¹, Roberto Jabornisky¹

¹Comité de Sepsis SLACIP

²Universidad de Antioquía

recomendaciones se apliquen a la atención de niños con shock/choque séptico y otras disfunciones orgánicas asociadas a sepsis en una amplia gama de entornos con la necesidad de adaptación a contextos específicos y disponibilidad de recursos.

Estas pautas se desarrollaron en gran medida sin tener en cuenta los recursos de los distintos contextos necesarios para la atención médica (con algunas excepciones específicas, por ejemplo, reanimación con líquidos), aunque hemos visualizado que dicha atención para niños con shock/choque séptico y otras disfunciones orgánicas asociadas a la sepsis se lleva a cabo, necesariamente, dentro de los límites de dichos recursos locales disponibles. El panel respalda que estas pautas deben constituir un esquema general de “mejores prácticas”, pero que la traducción a algoritmos o paquetes (bundles) de tratamiento y estándares de atención necesitarán tener en cuenta la variación en la disponibilidad de recursos locales de atención médica. El panel también reconoce la necesidad de futuras investigaciones para probar la adaptación de las intervenciones a los recursos disponibles localmente.

Financiamiento y patrocinio

Todos los fondos para el desarrollo de estas directrices fueron provistos por SCCM y ESICM. Además, las organizaciones patrocinadoras brindaron apoyo para la participación de sus miembros.

Selección y organización de los miembros del panel.

La selección de los miembros del panel se basó en su experiencia en aspectos específicos de la sepsis pediátrica. Los copresidentes y vicepresidentes fueron designados por los órganos rectores de la SCCM y la ESICM; los copresidentes y los vicepresidentes recomendaron a los miembros del panel. Se requirió que cada miembro del panel fuera un profesional de la salud en ejercicio con un enfoque en la atención aguda o emergente de niños en estado crítico con shock/choque séptico u otra disfunción orgánica asociada a sepsis. Se garantizó una amplia representación internacional y multiprofesional de medicina de cuidados intensivos y críticos, medicina de emergencia, anestesiología, neonatología y enfermedades infecciosas con inclusión de médicos, enfermeras, farmacéuticos y proveedores de práctica avanzada como parte del grupo de



Traducción: Pilar Arias¹, Daniela de Souza¹, Jaime Fernández-Sarmiento¹, Gustavo Gonzalez¹, Juan Camilo Jaramillo-Bustamante², Manuel Munaico¹, Roberto Jabornisky¹

¹Comité de Sepsis SLACIP

²Universidad de Antioquía

trabajo. También se incluyó a tres miembros del público con el rol de garantizar que las opiniones de los pacientes, familiares y cuidadores fueran consideradas al priorizar los resultados y finalizar las recomendaciones que los médicos propusieron durante el proceso de desarrollo.

Se reclutaron panelistas de una gran cantidad de países y sistemas de salud, incluida la representación de áreas geográficas con recursos limitados. Se reunió un panel demográficamente diverso con respecto al sexo, la raza y la geografía. Los miembros fueron asignados a grupos específicos en función de su experiencia.

El equipo de metodología incluyó metodólogos capacitados de la Universidad McMaster en Canadá (W.A., K.C.) y la Universidad de Nueva York en los Estados Unidos (M.E.N.). El equipo incluyó metodólogos con un título en metodología de investigación en salud (Maestría o Doctorado) o capacitación en metodología avanzada, todos los cuales también son intensivistas en ejercicio. El equipo de metodología proporcionó orientación metodológica y liderazgo durante todo el proceso de desarrollo de la guía.

Desarrollo de preguntas y priorización de resultados

El panel se dividió en grupos: (1) reconocimiento y manejo de la infección, (2) hemodinamia y reanimación, (3) ventilación, (4) terapias endocrinas y metabólicas, y (5) terapias complementarias. Se agregó un sexto subgrupo para revisar las prioridades de investigación en sepsis pediátrica.

Los copresidentes, vicepresidentes y jefes de grupo hicieron selecciones iniciales de los temas. Incluimos temas abordados en las pautas para adultos del SSC de 2016 que eran relevantes para los niños, así como otros temas pediátricos clave discutidos en las pautas publicadas previamente [14-16].

El formato PICO, que describe la población (P), la intervención (I), el control (C) y los resultados o *outcome* (O), se utilizó para todas las preguntas de la guía. Los jefes de grupo, los miembros del panel y los metodólogos revisaron y seleccionaron preguntas PICO consideradas importantes para guiar la atención de los niños con shock séptico u otra disfunción orgánica asociada a sepsis. Los miembros del panel propusieron preguntas PICO adicionales de alta prioridad y relevancia clínica. Por razones prácticas, excluimos varias cuestiones



Traducción: Pilar Arias¹, Daniela de Souza¹, Jaime Fernández-Sarmiento¹, Gustavo Gonzalez¹, Juan Camilo Jaramillo-Bustamante², Manuel Munaico¹, Roberto Jabornisky¹

¹Comité de Sepsis SLACIP

²Universidad de Antioquía

relacionadas con enfermedades agudas o críticas generales que no eran específicas para la sepsis (por ej., posición o elevación de la cabecera de la cama durante la ventilación mecánica invasiva) y que se han abordado en otras pautas (por ej., Conferencia de Consenso Pediátrico de Lesión Pulmonar Aguda -CCPLPA/PALICC-) [24]. Sin embargo, los temas con especial relevancia para los niños con shock/choque séptico u otra disfunción orgánica aguda asociada a sepsis se incluyeron en esta guía, incluso si hubo una evaluación de temas similares o superpuestos en publicaciones anteriores. La decisión final con respecto a la inclusión de la pregunta PICO se alcanzó mediante discusión y consenso entre los líderes del panel de guías con el aporte de los miembros del panel y el equipo de metodología en cada grupo.

En cumplimiento del enfoque de Calificación, Desarrollo, Evaluación y Evaluación de Recomendaciones (CDEER/GRADE), los miembros del panel compilaron una lista de resultados potenciales para cada pregunta PICO. Posteriormente, encuestamos electrónicamente a los miembros del panel y les pedimos que calificaran cada resultado en una escala de 1 (no importante) a 9 (críticamente importante). Seleccionamos solo los resultados que fueron críticos (media de 7 o más) para la toma de decisiones, tomando la perspectiva del paciente. Además, presentamos todos los resultados seleccionados a los miembros del público para solicitar su opinión y comentarios. La lista final de preguntas PICO se proporciona en la (Tabla complementaria 1, Suplemento Digital 1, <http://links.lww.com/PCC/B139>)

Estrategia de búsqueda y resumen de evidencia

Para cada pregunta de PICO, un bibliotecario médico profesional formuló la estrategia de búsqueda con el aporte de los jefes de grupo, miembros del panel y metodólogos.

Las búsquedas utilizaron una combinación de vocabulario controlado^a (p. Ej., "Sepsis", "infecciones bacterianas", "enfermedad crítica", "unidades de cuidados intensivos", "pediatría", "UCIN", "UCIP", "servicio de emergencia") y palabras clave (por ejemplo, "shock tóxico", "envenenamiento de la sangre", "infección

^a Lista de encabezados estándar de un tema utilizados por catálogos o indexadores de bases de datos tendientes a describir una fuente



aguda", "niño") en la búsqueda principal. También fueron incorporados vocabularios controlados y palabras claves adicionales con el fin de crear estrategias separadas que sean específicas para la pregunta planteada. Los filtros de diseño de investigación (por ej., revisiones sistemáticas / metanálisis, ensayos controlados aleatorios, estudios observacionales) también se aplicaron según corresponda.

Solo se incluyeron los estudios del idioma inglés. No se impusieron restricciones de fecha en las búsquedas, pero eliminamos los artículos de opinión y aquellos que incluyeron solo a animales en los resultados.

Cada bibliotecario médico buscó un mínimo de dos bases de datos principales (por ejemplo, Biblioteca Cochrane, PubMed / MEDLINE o Embase) para identificar revisiones sistemáticas relevantes, ensayos clínicos y estudios observacionales publicados hasta el 1 de mayo de 2017. Como esta fue la versión inicial de estas Guías se consideraron todas las publicaciones hasta el 1 de mayo de 2017. Los estudios clave publicados después de la conclusión sobre la búsqueda bibliográfica inicial del 1 de mayo de 2017, se incorporaron a la síntesis de evidencia si los miembros del panel los identificaron como importantes y relevantes, incluso si no formaban parte de la revisión bibliográfica inicial. Se excluyeron los artículos publicados en forma de resumen, en un idioma que no sea inglés, y aquellos centrados únicamente en datos preclínicos. Los miembros del panel, con aportes de los metodólogos, utilizaron la herramienta Cochrane de riesgo de sesgo para evaluar el riesgo de sesgo de los ensayos aleatorios [25] y la Escala de Newcastle-Ottawa para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios no aleatorios [26].

Cuando correspondía, los metodólogos utilizaron técnicas metaanalíticas para generar estimaciones agrupadas en dos o más estudios. Para el metanálisis de ensayos clínicos aleatorizados (ECA), utilizamos el modelo de efectos aleatorios y el método de varianza inversa para agrupar las estimaciones entre los estudios relevantes.

Se informaron los riesgos relativos (RR) y el IC del 95% para los resultados binarios, y la diferencia de medias (DM) y el IC del 95% para los resultados continuos. Para los datos de observación, realizamos metanálisis si todos los estudios individuales proporcionaron estimaciones ajustadas e incluyeron una



Traducción: Pilar Arias¹, Daniela de Souza¹, Jaime Fernández-Sarmiento¹, Gustavo Gonzalez¹, Juan Camilo Jaramillo-Bustamante², Manuel Munaico¹, Roberto Jabornisky¹

¹Comité de Sepsis SLACIP

²Universidad de Antioquía

intervención y un brazo de control utilizando un modelo de efectos aleatorios y un método de varianza inversa para agrupar el odds ratio (OR) ajustado en todos los estudios relevantes. utilizando el software Rev-Man (Review Manager, Versión 5.3; Copenhague, Dinamarca).

Formulación de recomendaciones.

Los principios del enfoque GRADE guiaron la evaluación de la calidad de la evidencia de mayor a menor en base a seis dominios: (1) riesgo de sesgo, (2) inconsistencia, (3) carácter indirecto, (4) imprecisión, (5) sesgo de publicación, y (6) evaluación del equilibrio entre beneficio y daño, valores y preferencias de los pacientes, costo y recursos, y factibilidad y aceptabilidad de la intervención [27].

Los metodólogos realizaron evaluaciones iniciales de la calidad de la evidencia e incorporaron comentarios de los miembros del panel para generar perfiles de evidencia finales utilizando la Herramienta GRADE de Desarrollo de Guías - GRADE pro GDT (Guideline Development Tool)- [28].

El panel inicialmente consideró solo la investigación centrada en pacientes pediátricos utilizando una jerarquía de evidencia (Tabla 1).

Se priorizaron los estudios centrados en niños con shock/choque séptico y otras disfunciones orgánicas asociadas a la sepsis, aunque los estudios que incluían poblaciones pediátricas más generales (por ej., todos los pacientes de UCIP) se consideraron para algunas preguntas caso por caso. Si no hubo estudios o los datos fueron insuficientes en niños con sepsis o enfermedad pediátrica general, se consideró la evidencia de los estudios de pacientes adultos utilizando un marco a priori para determinar la idoneidad de la evidencia indirecta (Fig. 1).

La evidencia de los estudios en adultos generalmente fue degradada debido a lo indirecto de la evidencia.

En una serie de seminarios web, los metodólogos revisaron los datos relevantes para cada pregunta PICO con los miembros del panel para formular recomendaciones iniciales. Cada uno de los grupos utilizó el marco de Evidencia a Decisión (EtD o Evidence to Decision) para facilitar la transición de la evidencia a la recomendación final.



Traducción: Pilar Arias¹, Daniela de Souza¹, Jaime Fernández-Sarmiento¹, Gustavo Gonzalez¹, Juan Camilo Jaramillo-Bustamante², Manuel Munaico¹, Roberto Jabornisky¹

¹Comité de Sepsis SLACIP

²Universidad de Antioquía

El marco EtD aseguró que los miembros del panel tomaron en consideración no solo la calidad de la evidencia y la magnitud del efecto, sino también el equilibrio entre los beneficios y los daños, los valores y preferencias de los pacientes, los recursos, el costo, la aceptabilidad y la viabilidad [28].

Clasificamos las recomendaciones como fuertes o débiles utilizando el lenguaje "Recomendamos ..." o "Sugerimos ...", respectivamente. Consideramos que una recomendación fuerte a favor de una intervención tiene efectos deseables de adherencia que superen claramente los efectos indeseables. Consideramos que una recomendación débil a favor de una intervención tiene consecuencias deseables de adherencia que probablemente superen las consecuencias indeseables, pero la confianza disminuye ya sea porque la calidad de la evidencia era baja o los beneficios y riesgos estaban estrechamente equilibrados. Las implicaciones de llamar a una recomendación fuerte o débil se muestran en la Tabla 2. Una recomendación fuerte no necesariamente implica un estándar de atención, y pueden existir circunstancias en las que una recomendación fuerte no puede o no debe seguirse para un paciente individual. Nos permitimos realizar fuertes recomendaciones "**a favor**" de una intervención basada en evidencia de baja o muy baja calidad cuando la intervención tenía el potencial de mejorar la supervivencia y había un bajo riesgo de daño inmediato. Nos permitimos realizar recomendaciones contundentes "**en contra**" de una intervención basada en pruebas de baja o muy baja calidad cuando había un beneficio incierto pero un daño muy probable o seguro, incluidos los altos costos [29].

Las declaraciones de mejores prácticas (DMP o BPS- Best Practice Statements) se desarrollaron como recomendaciones sólidas sin clasificar dentro de las estrictas condiciones sugeridas por el grupo de trabajo GRADE (Tabla 3) [30]. Se emitieron DMP cuando la evidencia no pudo resumirse o evaluarse utilizando la metodología GRADE, pero el beneficio o daño se consideró inequívoco. Además, cuando la evidencia fue insuficiente para hacer una recomendación, pero el panel consideró que alguna orientación basada en los patrones de práctica actuales puede ser apropiada, emitimos una declaración "en nuestra práctica". Las "declaraciones en nuestra práctica" se desarrollaron a través de una encuesta a panelistas para determinar su estado de práctica actual. Como



Traducción: Pilar Arias¹, Daniela de Souza¹, Jaime Fernández-Sarmiento¹, Gustavo Gonzalez¹, Juan Camilo Jaramillo-Bustamante², Manuel Munaico¹, Roberto Jabornisky¹

¹Comité de Sepsis SLACIP

²Universidad de Antioquía

tal, las declaraciones "en nuestra práctica" están destinadas únicamente a describir la variación actual en la atención y no deben interpretarse como recomendaciones.

A medida que se generan continuamente nuevos datos, el SSC se compromete a garantizar que estas pautas se actualicen o se confirmen cada 4 años o antes si se dispone de evidencia relevante y relevante.

Proceso de votación

Los miembros del panel se reunieron para revisar evidencia y discutir recomendaciones en persona y a través de conferencias web.

Luego de la formulación de las recomendaciones iniciales a través de la discusión dentro de los subgrupos, todos los panelistas recibieron enlaces a perfiles de evidencia y encuestas creadas usando SurveyMonkey (Palo Alto, CA) para indicar acuerdo, desacuerdo o abstención. Solo los miembros del panel sin conflictos de interés relevantes pudieron votar. Los votantes pudieron proporcionar comentarios para su consideración al revisar las declaraciones. Los panelistas también deliberaron durante las reuniones presenciales, cara a cara, durante las cuales los subgrupos presentaron sus borradores de declaraciones para su discusión. Se llevaron a cabo hasta tres rondas de votación a lo largo de este proceso de deliberación en un intento por lograr el consenso final. La aceptación de una declaración requirió votos del 75% de los miembros del panel con un umbral de acuerdo del 80%.

En el "Apéndice" se muestra un resumen de todas las declaraciones determinadas por el panel. Los resúmenes de evidencia y los perfiles de evidencia que informaron las recomendaciones se incluyen en las tablas y figuras complementarias (Suplemento Digital , <http://links.lww.com/PCC/B139>)

Los enlaces a tablas y figuras específicas aparecen dentro del texto relevante.

Política de conflicto de intereses

Las divulgaciones de conflictos de intereses (COI) se buscaron a través del SCCM de todos los panelistas y personal de apoyo antes de comenzar las actividades, con actualizaciones anuales y según sea necesario. El proceso se



Traducción: Pilar Arias¹, Daniela de Souza¹, Jaime Fernández-Sarmiento¹, Gustavo Gonzalez¹, Juan Camilo Jaramillo-Bustamante², Manuel Munaico¹, Roberto Jabornisky¹

¹Comité de Sepsis SLACIP

²Universidad de Antioquía

basó únicamente en la divulgación personal, con aclaraciones buscadas cuando fue necesario, y se centró principalmente en posibles conflictos financieros.

Los copresidentes revisaron todas las divulgaciones de COI de acuerdo con los procedimientos operativos estándar de SCCM, buscaron aclaraciones cuando fue necesario y trabajaron con los copresidentes para recomendar las recusiones apropiadas. No hubo aportes de la industria ni apoyo al proceso de desarrollo de la guía. Ningún panelista recibió honorarios por ningún rol en el proceso de pautas. Solo los bibliotecarios y un gerente de proyectos de apoyo recibieron una compensación por su trabajo.

Se identificaron siete individuos con posibles COI, pero solo tres se consideraron relevantes para la lista final de preguntas incluidas en el alcance de esta guía. Se les pidió a estas personas que se abstuvieran de votar sobre las recomendaciones finales que involucran al posible COI. Además, se pidió a los miembros del panel que se abstuvieran voluntariamente de votar sobre las recomendaciones finales si tenían un COI académico potencial (por ejemplo, solicitud de subvención que podría beneficiarse de la redacción de una recomendación particular), aunque todos los miembros del panel fueron bienvenidos a participar en las discusiones grupales antes de la recomendación final para garantizar que los expertos relevantes puedan obtener información.

Detección, diagnóstico y manejo sistemático de la sepsis.

1. En los niños que se presentan en muy mal estado general, sugerimos implementar un tamizaje o pesquisa sistemática para el reconocimiento oportuno del shock/choque séptico y otras disfunciones orgánicas asociadas a la sepsis (recomendación débil, evidencia de muy baja calidad).

Observaciones: El tamizaje o pesquisa sistemática debe adaptarse al tipo de pacientes y a los recursos y procedimientos dentro de cada institución. La evaluación de la efectividad y sostenibilidad de la detección debe incorporarse como parte de este proceso.

Justificación: La detección sistemática de sepsis en niños se basa en la premisa de que el reconocimiento temprano conducirá a un inicio más oportuno de la



Traducción: Pilar Arias¹, Daniela de Souza¹, Jaime Fernández-Sarmiento¹, Gustavo Gonzalez¹, Juan Camilo Jaramillo-Bustamante², Manuel Munaico¹, Roberto Jabornisky¹

¹Comité de Sepsis SLACIP

²Universidad de Antioquía

terapia, lo que se traducirá en una mejor morbilidad o mortalidad. Las herramientas de detección están diseñadas para aumentar la confiabilidad del reconocimiento de sepsis y empoderar a los profesionales de la salud para buscar una revisión médica rápida. El reconocimiento rápido de la sepsis a través de exámenes y procedimientos estandarizados para guiar el manejo de pacientes identificados como en riesgo de sepsis debería ser un componente esencial de los programas de Mejora de la Calidad (MC) de la sepsis. Aunque el método o la herramienta óptimos para el tamizaje/pesquisa no está claro, sugerimos que las mismas se adapten al tipo de pacientes y a los recursos y procesos dentro de cada institución.

Varios estudios que demuestran que los esfuerzos institucionales para la MC en la sepsis que han mejorado los resultados también han incorporado con éxito herramientas de detección [31-37]. La mayoría de los reportes sobre pesquisa de sepsis fueron diseñados para hacer que los médicos prioricen la atención de los pacientes que habían gatillado la herramienta, por lo tanto la decisión final de tratar o no es patrimonio del médico. Aunque los ECA han evaluado el papel de los algoritmos de detección sistemática para reconocer el deterioro clínico en niños de manera más general [38], faltan ensayos de alta calidad sobre el reconocimiento de sepsis pediátrica [39], y los datos no son suficientes para sugerir alguna herramienta de detección en particular, a pesar que varias ya se han publicado [40–42] o han sido compartidas por redes o en sitios de Internet. (<http://www.survivingsepsis.org/Resources/Pages/ProtocolsandChecklists.aspx>) Los estudios de una sola institución demuestran que una herramienta de detección basada en un registro electrónico de salud (RES o EHR-Electronic Health Record-) puede tener una alta sensibilidad y, cuando se combina con una evaluación clínica secuencial, la especificidad mejora [43]. Para las instalaciones que usan un RES, un enfoque gradual que combina alertas activadas por RES seguidas de una evaluación clínica, tiene el potencial de acortar el tiempo para el reconocimiento de sepsis [41]. En particular, no se encontró ningún estudio sobre la detección sistemática de sepsis en países de bajos y medianos ingresos que cumplan con los criterios PICO.

Las instituciones deben monitorear y evaluar su práctica luego de la implementación de la detección de sepsis [44].



Traducción: Pilar Arias¹, Daniela de Souza¹, Jaime Fernández-Sarmiento¹, Gustavo Gonzalez¹, Juan Camilo Jaramillo-Bustamante², Manuel Munaico¹, Roberto Jabornisky¹

¹Comité de Sepsis SLACIP

²Universidad de Antioquía

Las medidas de equilibrio del MC robustas que deben evaluarse incluyen la respuesta del médico, el sesgo de anclaje^b, el aumento o la prescripción inadecuada de antimicrobianos, la sobrecarga de líquidos, el aumento de los ingresos y transferencias de UCIP a mayores niveles de atención y los costos de utilización de la atención médica [45]. La aplicación de una herramienta de detección requiere una optimización continua de la sensibilidad y la especificidad, esfuerzos en la mejora continua para mantener la educación del proveedor y la familiaridad con la herramienta, y la adquisición continua de datos para monitorear la implementación y aumentar la utilización [42].

Finalmente, las herramientas de detección deben funcionar bien con otros sistemas de alerta temprana y respuesta rápida existentes o planificados [46, 47] que también pueden tener limitaciones inherentes [38, 48].

2. No pudimos emitir una recomendación sobre el uso de los valores de lactato en sangre para estratificar a los niños con sospecha de shock/choque séptico u otra disfunción orgánica asociada a la sepsis en riesgo bajo versus alto riesgo de sufrir un shock/choque séptico o sepsis. Sin embargo, en nuestra práctica, si los niveles de lactato pueden obtenerse rápidamente, a menudo realizamos la medición al evaluar al shock/choque séptico y otras disfunciones orgánicas asociadas a la sepsis.

Justificación: los niveles de lactato en sangre proporcionan un valioso marcador indirecto de hipoperfusión tisular [49]. Aunque el aumento de los niveles de lactato no es específico, proporciona un sustituto cuantificable para la hipoxia tisular y puede obtenerse rápidamente mediante pruebas de punto de atención disponibles en muchos entornos.

En adultos, el nivel de lactato sanguíneo mayor de 2 mmol/L ahora se incluye dentro de la definición operativa de shock/choque séptico como una indicación

^b El sesgo/efecto de anclaje o efecto de focalismo es un sesgo cognitivo que describe la tendencia humana común a confiar demasiado en la primera información ofrecida al tomar decisiones. Durante la toma de decisiones, el anclaje ocurre cuando las personas usan una información inicial para emitir juicios posteriores



de disfunción celular/metabólica, y la medición del lactato se incluye en el paquete de medidas de sepsis de la Hora-1, con recomendaciones para repetir la medición de lactato si el valor inicial excede 2 mmol/L [18,50, 51]. En niños, varios estudios observacionales han demostrado una asociación entre niveles elevados de lactato en sangre con resultados adversos en el shock/choque séptico [11, 52-54].

Sin embargo, el umbral óptimo para definir "hiperlactatemia" sigue sin estar claro. En un estudio en una UCIP, la tasa de mortalidad para niños con hipotensión que requirieron vasopresores con lactato mayor a 2 mmol/L fue de 32.0% comparado con 16.1% si el lactato fue menor o igual a 2 mmol/L [11]. Otros estudios han demostrado que los niveles de lactato superiores a 4 mmol/L se asocian constantemente con la mortalidad [52]. Aunque el lactato en sangre puede verse afectado por las condiciones de la extracción de sangre (por ejemplo, el uso de un torniquete), se ha demostrado que las mediciones de lactato tanto venosas como arteriales se asocian independientemente con la mortalidad en los niños [55]. En un estudio prospectivo en niños, la normalización del lactato dentro de las 2-4 h de la presentación se asoció con un menor riesgo de disfunción orgánica persistente (RR ajustado, 0,47; IC del 95%, 0,29 a 0,78) [56].

Sin embargo, ningún ECA ha evaluado si la medición inicial o en serie del lactato en sangre es útil para la evaluación o el manejo en niños. Por lo tanto, los niveles de lactato deben interpretarse como parte de una evaluación más completa del estado clínico y la perfusión.

3. Recomendamos implementar un protocolo o guía para el tratamiento de niños con shock/choque séptico u otra disfunción orgánica asociada a sepsis (DMP o BPS).

Justificación: Se ha demostrado que los protocolos institucionales mejoran la velocidad y la confiabilidad de la atención para niños con shock/choque séptico u otra disfunción orgánica asociada a sepsis.

Los estudios informaron mejoras en la mortalidad, la duración de la estadía (DdE), la duración de la disfunción orgánica y el desarrollo del síndrome de disfunción orgánica nueva o progresiva [8, 32-34, 36, 57-61]. La mayoría de



Traducción: Pilar Arias¹, Daniela de Souza¹, Jaime Fernández-Sarmiento¹, Gustavo Gonzalez¹, Juan Camilo Jaramillo-Bustamante², Manuel Munaico¹, Roberto Jabornisky¹

¹Comité de Sepsis SLACIP

²Universidad de Antioquía

estos estudios se han centrado en la administración oportuna de un "conjunto de terapias" (por ej., hemocultivo, bolo de fluidos y antibióticos). Por ejemplo, un análisis de 1179 niños con sepsis en 54 hospitales en el estado de Nueva York encontró que el hecho de completar un paquete de medidas de sepsis dentro de la primera hora se asoció con un menor riesgo de mortalidad hospitalaria (0,59; IC del 95%, 0,38 a 0,93 ; $p = 0,02$) [8]. En un estudio reciente de una sola institución, la atención que cumple con los paquetes de medidas en 1380 niños con shock/choque séptico se asoció con una mortalidad cinco veces menor (OR, 0.20; IC del 95%, 0.07–0.53) [33]. En otro estudio, la implementación de un protocolo de sepsis condujo a un aumento sustancial en la proporción de niños que ya no tenían disfunción orgánica en el día 2 después de la presentación (OR ajustado, 4.2; IC 95%, 1.7-10.4) [34]. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que los protocolos estudiados hasta la fecha tienen componentes variables, muchos estudios no informan la adherencia a elementos específicos dentro de los protocolos, y solo unos pocos estudios han intentado ajustar la gravedad inicial de la enfermedad u otros factores del paciente, lo que dificulta el resumen de dichos estudios utilizando el enfoque GRADE. Por lo tanto, debido a que la evidencia disponible muestra una asociación fuerte y consistente de que el cumplimiento de los protocolos reduce la variabilidad en la atención y mejora los resultados, recomendamos implementar un protocolo / directriz para el tratamiento de niños con shock/choque séptico u otra disfunción orgánica asociada a sepsis como una mejor práctica.

4. Recomendamos obtener hemocultivos antes de iniciar la terapia antimicrobiana en situaciones donde esto no retrasa sustancialmente la administración de antimicrobianos (DMP o BPS).

Justificación: los hemocultivos siguen siendo el método más utilizado para identificar bacteriemia. La identificación de un patógeno transmitido por la sangre puede tener implicaciones clínicas significativas sobre el tipo y la duración de la terapia antimicrobiana y es un mecanismo importante para reconocer los patógenos resistentes a múltiples fármacos [62]. Por lo tanto, siempre que sea posible, se deben obtener hemocultivos antes del inicio de la terapia antimicrobiana en niños con sepsis grave o shock/choque séptico. Aunque ningún estudio ha medido directamente el efecto de los hemocultivos solos en el



Traducción: Pilar Arias¹, Daniela de Souza¹, Jaime Fernández-Sarmiento¹, Gustavo Gonzalez¹, Juan Camilo Jaramillo-Bustamante², Manuel Munaico¹, Roberto Jabornisky¹

¹Comité de Sepsis SLACIP

²Universidad de Antioquía

resultado de la sepsis pediátrica, varios estudios observacionales han demostrado que un enfoque combinado para la reanimación inicial que incluye hemocultivos tempranos se asocia con mejores resultados [8, 31, 33]. Si la recolección de los hemocultivos puede retrasar la administración de la terapia antimicrobiana al paciente, entonces la administración de antimicrobianos debe tener prioridad, en vista del impacto de la administración antimicrobiana tardía en los resultados del paciente [63].

Sin embargo, debido a que los hemocultivos pueden ser la única fuente de información que identifica la susceptibilidad a los antibióticos bacterianos, es importante hacer todos los esfuerzos razonables para recolectar hemocultivos antes de la administración antimicrobiana oportuna.

La recolección de otras muestras biológicas para identificar patógenos de sitios no sanguíneos (por ej., orina, líquido cefalorraquídeo, aspirado traqueal, lavado broncoalveolar, drenaje de las colecciones) también debe ocurrir lo antes posible, y dependiendo del sitio sospechoso de infección, tales muestras pueden tener un mayor rendimiento de identificación de patógenos que los hemocultivos. Los médicos también deben considerar la epidemiología de las infecciones pediátricas en relación con la edad, el sexo y los factores del huésped, como las comorbilidades [64, 65].

Los patrones específicos relacionadas con la edad y las comorbilidades de las infecciones pediátricas en el torrente sanguíneo son bien conocidos, y aproximadamente uno de cada tres episodios de bacteriemia se asocia con disfunción orgánica acorde a un estudio recientemente publicado que incluyó a una gran población [65].

Las limitaciones de los hemocultivos comunes incluyen el tiempo necesario para que crezca el germen y luego la identificación de los patógenos y sus sensibilidades a los antibióticos, así como el efecto de la terapia previa sobre el rendimiento diagnóstico. Nuevas tecnologías moleculares están disponibles para facilitar diagnósticos microbiológicos más tempranos y más rápidos. Dichas técnicas pueden ser capaces de identificar una variedad de patógenos mucho antes de que los hemocultivos sean positivos [66]. Sin embargo, los nuevos diagnósticos moleculares son actualmente relativamente caros, no son



Traducción: Pilar Arias¹, Daniela de Souza¹, Jaime Fernández-Sarmiento¹, Gustavo Gonzalez¹, Juan Camilo Jaramillo-Bustamante², Manuel Munaico¹, Roberto Jabornisky¹

¹Comité de Sepsis SLACIP

²Universidad de Antioquía

suficientes para todos los patógenos y sensibilidades a los antibióticos, y no están disponibles universalmente.

Terapia antimicrobiana

5. En niños con shock/choque séptico, recomendamos comenzar la terapia antimicrobiana lo antes posible, dentro de 1 hora de reconocimiento (recomendación fuerte, evidencia de muy baja calidad).

6. En niños con disfunción orgánica asociada a sepsis pero sin shock/choque, sugerimos comenzar la terapia antimicrobiana tan pronto como sea posible después de una evaluación apropiada, dentro de las 3 horas posteriores al reconocimiento (recomendación débil, evidencia de muy baja calidad).

Justificación: los antimicrobianos son la terapia médica primaria que se dirige directamente a la causa subyacente de la sepsis, y existe una fuerte justificación biológica para la entrega rápida de antimicrobianos en pacientes con sepsis [44]. Muchas iniciativas de MC han mostrado mejores resultados de sepsis pediátrica con la implementación de un paquete de medidas que incluye la administración rápida de antimicrobianos endovenosos [8, 32-34, 36, 57-61].

Dos estudios observacionales retrospectivos también han demostrado una asociación del tiempo más rápido con la terapia antimicrobiana con una mortalidad reducida para los niños con sepsis.

El primer estudio fue un análisis de 130 niños con sepsis (mortalidad del 12%), incluidos 103 (79%) con shock/choque séptico, en los cuales el OR no ajustado para la mortalidad entre los niños con antimicrobianos entregados dentro de los 60 minutos de reconocimiento de sepsis fue de 0.60 (IC 95%, 0.13–2.86) [63]. El segundo estudio fue un análisis de 1179 niños, incluido el 69% con shock/choque séptico, donde la finalización de un paquete de medidas de sepsis dentro de la hora del reconocimiento de sepsis se asoció con una disminución de la mortalidad (OR, 0,59; IC del 95%, 0,38 a 0,93; $p = 0,02$); sin embargo, el inicio de antimicrobianos en forma aislada dentro de la hora de reconocimiento no se



Traducción: Pilar Arias¹, Daniela de Souza¹, Jaime Fernández-Sarmiento¹, Gustavo Gonzalez¹, Juan Camilo Jaramillo-Bustamante², Manuel Munaico¹, Roberto Jabornisky¹

¹Comité de Sepsis SLACIP

²Universidad de Antioquía

asoció con una reducción significativa de la mortalidad (OR, 0,78; IC del 95%, 0,55 a 1,12; $p = 0,18$) [8]. Cuando se agruparon los OR ajustados de estos dos estudios, hubo una posible reducción de la mortalidad (OR, 0,77; IC del 95%, 0,55–1,08) (Tabla complementaria 2 y Figura complementaria 1, Suplemento Digital 1, <http://links.lww.com/PCC/B139>). Otros puntos finales secundarios informados en la literatura también se han asociado con un tiempo más corto hasta el inicio de la terapia antimicrobiana, incluida la reducción de la DdE, la menor duración de la disfunción orgánica y el desarrollo reducido del síndrome de disfunción orgánica nueva o progresiva [8, 32-34, 36, 57-61]. Además, la evidencia indirecta de sepsis en adultos generalmente respalda un beneficio de comenzar la terapia antimicrobiana tan pronto como sea posible después del reconocimiento del séptico shock [67–72]. Por lo tanto, la terapia antimicrobiana oportuna, idealmente administrada como parte de un paquete más integral de atención inicial, debe ser el objetivo para los niños con shock/choque séptico.

La definición de "oportuna" en este contexto representa un área de controversia relacionada con los desafíos en el reconocimiento preciso de pacientes con sepsis y shock/choque séptico y la necesidad de considerar equilibrar variables de MC como el uso innecesario de antimicrobianos [44, 73, 74]. Un estudio pediátrico [63] indicó un gradiente de dosis-respuesta tal que cuanto mayor era el tiempo para aplicar el tratamiento antimicrobiano, mayor era la mortalidad. Sin embargo, el aumento de la mortalidad alcanzó significación solo cuando los antimicrobianos se administraron luego de las 3 horas en comparación con aquellos que se administraron antes de dicho tiempo, mientras que la mortalidad de los pacientes que recibieron antimicrobianos en menos de 1 hora no fue diferente de la de aquellos que recibieron antimicrobianos antes de las 3 horas en este estudio pequeño. El segundo estudio pediátrico más amplio demostró una disminución significativa de la mortalidad si los antimicrobianos se administraron dentro de 1 hora, pero solo en el contexto de un paquete de medidas que incluía un hemocultivo y un bolo de líquido [8]. Por lo tanto, los estudios pediátricos disponibles no proporcionan un límite de tiempo claro después del cual aumenta el riesgo de mortalidad u otros resultados adversos, sino que respaldan que es probable que exista un riesgo incremental de daño a medida que aumenta el tiempo de inicio de los antimicrobianos, en particular más



Traducción: Pilar Arias¹, Daniela de Souza¹, Jaime Fernández-Sarmiento¹, Gustavo Gonzalez¹, Juan Camilo Jaramillo-Bustamante², Manuel Munaico¹, Roberto Jabornisky¹

¹Comité de Sepsis SLACIP

²Universidad de Antioquía

allá de las 3 horas. En particular, el beneficio de la terapia antimicrobiana dentro de 1 hora de reconocimiento ha sido más prominente en las cohortes con un predominio de pacientes con shock/choque séptico (en comparación con sepsis sin shock/choque) [8, 63].

Basado en evidencia pediátrica limitada y evidencia indirecta de estudios en adultos, el panel apoyó que, en niños "con shock/choque séptico", la terapia antimicrobiana debe iniciarse lo antes posible e idealmente dentro de 1 hora del reconocimiento. La sospecha de shock/choque séptico generalmente puede guiarse por hallazgos clínicos rápidamente determinados a través de la historia y el examen físico. Aunque nuestra recomendación de administrar idealmente la administración de antimicrobianos dentro de 1 hora del reconocimiento del shock/choque séptico establece un objetivo tangible que enfatiza la importancia de la terapia antimicrobiana temprana y ayuda a los médicos a priorizar el cuidado junto a la cama, este punto de corte no debe interpretarse erróneamente como una verdad biológica conocida. Por lo tanto, las métricas dicotómicas basadas en el tiempo de la calidad de la atención para niños con sepsis, aunque pragmáticas y potencialmente útiles para la tendencia, pueden ser de menor valor que el uso de variables continuas, como la mediana del tiempo hasta los antimicrobianos.

A pesar de la baja calidad de la evidencia sobre este tema, ofrecemos una recomendación sólida porque el panel concluyó que la mayoría de los pacientes aceptarían y la mayoría de los médicos deberían tratar de iniciar la terapia antimicrobiana lo antes posible después del reconocimiento del shock/choque séptico en la mayoría de las situaciones.

Para los niños "sin signos clínicos de shock/choque ", el panel reconoció que el diagnóstico de disfunción orgánica asociada a sepsis tiene desafíos adicionales relacionados con la necesidad de discriminar a aquellos con sepsis verdadera entre un gran número que se presenta con sospecha de infección [44].

En vista de la evidencia disponible, sugerimos comenzar la terapia antimicrobiana tan pronto como sea posible después del reconocimiento de sepsis, mientras se permiten hasta 3 horas para una investigación diagnóstica adecuada para pacientes sin signos clínicos de shock/choque y para aquellos con un diagnóstico incierto. Sin embargo, la evaluación diagnóstica debe



Traducción: Pilar Arias¹, Daniela de Souza¹, Jaime Fernández-Sarmiento¹, Gustavo Gonzalez¹, Juan Camilo Jaramillo-Bustamante², Manuel Munaico¹, Roberto Jabornisky¹

¹Comité de Sepsis SLACIP

²Universidad de Antioquía

realizarse de manera expedita y, si la evaluación respalda una posible infección o evidencia de shock/choque séptico u otra disfunción orgánica asociada a la sepsis, la terapia antimicrobiana debe administrarse de inmediato.

7. Recomendamos una terapia empírica de amplio espectro con uno o más antimicrobianos para cubrir todos los patógenos probables (DMP o BPS).

8. Una vez que el o los patógenos y las sensibilidades estén disponibles, recomendamos reducir la cobertura empírica de terapia antimicrobiana (DMP o BPS).

9. Si no se identifica ningún patógeno, recomendamos reducir o suspender la terapia antimicrobiana empírica de acuerdo con la presentación clínica, el sitio de infección, los factores de riesgo del huésped y la adecuación de la mejoría clínica en la discusión con enfermedades infecciosas y/o asesoramiento de expertos microbiológicos (DMP o BPS).

Justificación: la mortalidad por sepsis se asocia con retrasos en la terapia antimicrobiana "apropiada" y, por lo tanto, el tratamiento óptimo para la sepsis se basa en una selección precisa de antimicrobianos para garantizar la actividad contra los principales patógenos [50, 63, 70, 75]. La "terapia empírica" se refiere a la elección inicial de antimicrobianos a la espera de resultados microbiológicos (Tabla 4) y se basa en la probabilidad predicha de patógenos bacterianos. La terapia empírica debe cubrir una amplia gama de patógenos que probablemente causen la infección, reconociendo que, en raras circunstancias, esto puede no cubrir completamente los patógenos muy inusuales. La "terapia de amplio espectro" se refiere al uso de la terapia antimicrobiana de "uno o varios medicamentos" con actividad contra múltiples grupos de bacterias / patógenos.

La terapia de amplio espectro se recomienda para la terapia empírica inicial de niños con shock/choque séptico o disfunción orgánica sepsis asociada para aumentar la probabilidad de que la terapia empírica inicial sea efectiva contra los patógenos causales.



Traducción: Pilar Arias¹, Daniela de Souza¹, Jaime Fernández-Sarmiento¹, Gustavo Gonzalez¹, Juan Camilo Jaramillo-Bustamante², Manuel Munaico¹, Roberto Jabornisky¹

¹Comité de Sepsis SLACIP

²Universidad de Antioquía

La elección inicial de los antimicrobianos empíricos debe tener en cuenta la historia clínica específica (por ej., edad, sitio de infección, estados de enfermedad concomitantes, afecciones comórbidas, dispositivos permanentes). Los pacientes con exposición hospitalaria reciente o actual deben recibir terapia empírica que considere una infección o colonización conocida, así como cualquier exposición antimicrobiana reciente. Las instituciones o regiones deben identificar un único agente antimicrobiano de primera línea más apropiado, teniendo en cuenta el sitio anatómico de la infección, la edad, la epidemiología local y la comorbilidad del huésped y los factores de riesgo (por ej., el Instituto Nacional de Salud y Excelencia en el Cuidado en el Reino Unido [NICE- National Institute for Health and Care Excellence-] recomienda la ceftriaxona para la sepsis adquirida en la comunidad) [16]. Para los pacientes complejos o aquellos que están hospitalizados recientemente o actualmente, la elección de los antimicrobianos empíricos también debe tener en cuenta las enfermedades subyacentes concomitantes, insuficiencia orgánica crónica, dispositivos permanentes, la presencia de inmunosupresión u otra forma de inmunocompromiso, infección conocida reciente o colonización con patógenos específicos, y la reciente recepción de antimicrobianos [65, 76, 77]. Cuando esté disponible, se debe consultar a un médico especialista en enfermedades infecciosas. Otros agentes patógenos no bacterianos que se sospechan como causa de infección también deben ser abordados como parte de la terapia antimicrobiana inicial caso por caso.

La sepsis en los niños se debe más comúnmente a bacterias gramnegativas o grampositivas, aunque la prevalencia relativa de estos patógenos varía según la edad, la región geográfica, la ubicación (comunidad versus hospital) del inicio de la sepsis y otros factores del paciente. Las infecciones fúngicas invasivas se limitan en gran medida a pacientes inmunocomprometidos y bebés prematuros. Ciertas condiciones específicas ponen a los pacientes en riesgo de patógenos atípicos o resistentes, lo que requiere regímenes empíricos específicos. Por ejemplo, los pacientes neutropénicos corren el riesgo de una gama especialmente amplia de patógenos potenciales, incluidos los bacilos gram negativos resistentes y las especies de *Candida*, y los neonatos corren el riesgo de sepsis causada por *Listeria monocytogenes* y el virus del herpes simple (VHS)



Traducción: Pilar Arias¹, Daniela de Souza¹, Jaime Fernández-Sarmiento¹, Gustavo Gonzalez¹, Juan Camilo Jaramillo-Bustamante², Manuel Munaico¹, Roberto Jabornisky¹

¹Comité de Sepsis SLACIP

²Universidad de Antioquía

diseminado. Los niños con afecciones crónicas tratadas en entornos hospitalarios son propensos a la sepsis con bacterias resistentes como *Staphylococcus Aureus* Resistente a la Meticilina (SARM) y *Enterococos* Resistente a la Vancomicina.

Para la terapia antimicrobiana empírica de amplio espectro específica, sugerimos al lector ver los recursos publicados [76, 78] y la necesidad de considerar el historial del paciente, las alergias, la epidemiología local y el sitio/fuente sospechoso de infección. Sin embargo, se pueden proporcionar sugerencias generales aquí. Para niños previamente sanos con sepsis adquirida en la comunidad, una cefalosporina de tercera generación (por ej., ceftriaxona) puede ser suficiente. La vancomicina debe agregarse en entornos donde el SARM o los neumococos resistentes a la ceftriaxona son prevalentes, y la adición de un aminoglucósido o la sustitución de un carbapenem es apropiada en entornos donde la resistencia a la ceftriaxona es común en las bacterias gramnegativas [79]. Para pacientes inmunocomprometidos o sepsis adquirida en el hospital, la terapia antimicrobiana debe comenzar con una cefalosporina antipseudomonal de tercera o más alta generación (por ej., Cefepima), un carbapenem de amplio espectro (por ej., Meropenem, imipenem / cilastatina) o un medicamento combinación de inhibidor de penicilina / β -lactamasa (por ej., piperacilina/tazobactam) [78]. Para los recién nacidos, la terapia también debe incluir ampicilina para la listeria y consideración para el aciclovir empírico si existe una preocupación clínica por el VHS [76]. Para los pacientes con una fuente de infección intraabdominal sospechada o documentada, la terapia debe incluir una amplia cobertura de patógenos gastrointestinales, incluidas las bacterias anaerobias, con una combinación de inhibidor de penicilina/ β -lactamasa de rango extendido o carbapenem, o la adición de clindamicina o metronidazol. Para los pacientes que presentan sepsis que complica una enfermedad similar a la influenza durante la temporada local de influenza, se debe iniciar la terapia antiviral empírica mientras se espera la prueba del virus respiratorio [80,81] Los pacientes con mayor riesgo de infección resistente a los antibióticos debido a una infección o colonización pasada, la epidemiología local o el uso reciente de antibióticos de amplio espectro deben recibir un régimen terapéutico empírico personalizado [82]. En casos de sospecha de síndrome de



Traducción: Pilar Arias¹, Daniela de Souza¹, Jaime Fernández-Sarmiento¹, Gustavo Gonzalez¹, Juan Camilo Jaramillo-Bustamante², Manuel Munaico¹, Roberto Jabornisky¹

¹Comité de Sepsis SLACIP

²Universidad de Antioquía

shock/choque tóxico o fascitis necrotizante, el tratamiento empírico debe incluir clindamicina o lincomicina para limitar la producción de toxinas y mejorar el aclaramiento bacteriano [83]. Finalmente, para la sepsis tratada en regiones endémicas de patógenos rickettsiales o parasitarios (por ejemplo, malaria), los médicos deben considerar agregar una cobertura empírica relevante.

La “terapia dirigida o definitiva” se refiere al régimen antimicrobiano dirigido a un patógeno específico después de la identificación microbiológica. Al igual que con la terapia empírica, la terapia dirigida/definitiva puede ser la terapia con un solo fármaco o con múltiples fármacos, pero no debe ser más amplia de lo necesario para tratar el o los patógenos específicos después de la identificación microbiológica [84, 85]. Los riesgos de la continuación innecesaria de antibióticos de amplio espectro y otras terapias antimicrobianas incluyen efectos secundarios directos y toxicidades (como la nefrotoxicidad u ototoxicidad de aminoglucósidos), infección con *Clostridioides difficile* (anteriormente *Clostridium*) u hongos patógenos, y promoción de la resistencia a los antimicrobianos en el paciente y en la comunidad.

Además, la exposición innecesaria a antibióticos puede conducir a la alteración del microbioma humano temprano en la vida, cuyo impacto es poco conocido pero se ha asociado con peores resultados, como la enterocolitis necrotizante en los recién nacidos.

Debido a que la mayoría de los cultivos microbiológicos muestran un crecimiento significativo dentro de las 24 a 36 horas de recolección cuando hay un patógeno presente [86], el tratamiento empírico debe reevaluarse después de no más de 48 horas después del inicio.

Si no se identifica ningún patógeno y se considera improbable una infección bacteriana/fúngica, los médicos deben suspender la terapia antimicrobiana empírica para reducir la exposición innecesaria a antibióticos/antifúngicos. Sin embargo, muchos niños con un diagnóstico clínico de shock/choque séptico no tienen un patógeno aislado [5, 6].

Los pacientes con resultados microbiológicos bacterianos negativos pueden tener pruebas falsas negativas debido al pretratamiento con antibióticos, la ausencia de bacteriemia (por ej., neumonía bacteriana a pesar de la infección



Traducción: Pilar Arias¹, Daniela de Souza¹, Jaime Fernández-Sarmiento¹, Gustavo Gonzalez¹, Juan Camilo Jaramillo-Bustamante², Manuel Munaico¹, Roberto Jabornisky¹

¹Comité de Sepsis SLACIP

²Universidad de Antioquía

bacteriana verdadera) o la sepsis relacionada con infecciones virales [87]. Por lo tanto, la decisión de continuar, reducir o suspender la terapia antimicrobiana a menudo debe tomarse sobre la base del juicio del médico y la información clínica indirecta, teniendo en cuenta la presentación clínica, el sitio y el tipo de infección, los factores de riesgo del huésped y la adecuación de la mejora clínica. Los pacientes complejos deben ser discutidos con especialistas en enfermedades infecciosas pediátricas y/o especialistas en microbiología para asegurar que los posibles patógenos sean tratados y que los antibióticos y otros antimicrobianos se suspendan cuando ya no sean necesarios.

10. En niños sin compromiso inmunitario y sin alto riesgo de patógenos resistentes a múltiples fármacos, sugerimos “en contra” del uso rutinario de antimicrobianos empíricos múltiples dirigidos contra el mismo patógeno con el propósito de sinergia (recomendación débil, muy baja calidad de evidencia).

Observaciones: en ciertas situaciones, como la sepsis estreptocócica del grupo B confirmada o altamente sospechada, puede estar indicado el uso de antimicrobianos empíricos múltiples dirigidos contra el mismo patógeno con el propósito de sinergia.

11. En niños con compromiso inmunitario y/o con alto riesgo de patógenos resistentes a múltiples fármacos, sugerimos el uso de terapia empírica multidroga cuando se presente / sospeche shock/choque séptico u otra disfunción orgánica asociada a sepsis (recomendación débil, evidencia de muy baja calidad)

Justificación: La selección de un régimen antimicrobiano empírico requiere considerar el estado de enfermedad subyacente del paciente, antecedentes potenciales de infecciones previas y colonización con organismos resistentes a múltiples fármacos, presencia de inmunosupresión y posible uso reciente de antimicrobianos, así como el perfil local de prevalencia y susceptibilidad de patógenos. [50, 88, 89]. La terapia empírica puede ser de un solo fármaco o de múltiples fármacos, pero debe ser de naturaleza de amplio espectro como se define en la Tabla 4. Para pacientes seleccionados o con preocupación por tipos



Traducción: Pilar Arias¹, Daniela de Souza¹, Jaime Fernández-Sarmiento¹, Gustavo Gonzalez¹, Juan Camilo Jaramillo-Bustamante², Manuel Munaico¹, Roberto Jabornisky¹

¹Comité de Sepsis SLACIP

²Universidad de Antioquía

particulares de infección, esto puede requerir la adición de un glucopéptido (es decir, vancomicina) para garantizar la eficacia empírica en la cobertura de SAMR o un segundo agente gramnegativo (p. ej., aminoglucósido además de un betalactámico o cefalosporina de segunda/tercera generación) cuando la resistencia a los antibióticos es una preocupación. Sin embargo, los datos disponibles no respaldan de manera rutinaria la inclusión de un aminoglucósido o un glucopéptido para sinergia o "doble cobertura" como parte de un régimen empírico [89–100].

Una revisión reciente de Cochrane evaluó los regímenes de combinación de betalactámicos solos versus betalactámicos y aminoglucósidos para la sepsis e incluyó 69 ensayos con 7863 participantes, incluidos pacientes neonatales y pediátricos [88]. En los ensayos en los que el brazo mono y multidrogas utilizó el mismo betalactámico, no se observaron diferencias en los resultados clínicos entre los grupos de estudio. En los estudios en los que el grupo de monoterapia contenía un betalactámico de espectro más amplio que el grupo de múltiples fármacos, la monoterapia mostró un posible beneficio para la mortalidad por todas las causas (OR, 0,85; IC del 95%, 0,71–1,01) y una ventaja significativa para el fracaso clínico (OR, 0,75; IC 95%, 0,67–0,84) [88]. Además, la evidencia indirecta de adultos con sepsis que incluye 13 ECA que comparan la terapia empírica con antibióticos mono versus combinados sugiere que la mortalidad y otros resultados no mejoran con la terapia empírica combinada [90]. Por lo tanto, muchos niños con shock/choque séptico y otras disfunciones orgánicas asociadas a la sepsis no requieren terapia empírica con múltiples medicamentos.

Los médicos deben reevaluar continuamente la epidemiología local y las tasas de resistencia para garantizar que la monoterapia siga siendo apropiada [88].

Ciertos escenarios clínicos, sin embargo, pueden requerir terapia antimicrobiana con múltiples medicamentos. Por ejemplo, en pacientes con alto riesgo de infecciones gramnegativas resistentes con sepsis, se puede considerar combinar un agente inhibidor de betalactámicos/betalactamasas (es decir, combinación de piperacilina/tazobactam) con un aminoglucósido (es decir, gentamicina), no para sinergia, pero para una cobertura ampliada para tratar patógenos susceptibles y resistentes hasta que se conozcan la identificación final y las susceptibilidades [101-103]. Además, un régimen sinérgico de múltiples medicamentos puede ser



Traducción: Pilar Arias¹, Daniela de Souza¹, Jaime Fernández-Sarmiento¹, Gustavo Gonzalez¹, Juan Camilo Jaramillo-Bustamante², Manuel Munaico¹, Roberto Jabornisky¹

¹Comité de Sepsis SLACIP

²Universidad de Antioquía

apropiado en entornos seleccionados, incluso para la terapia dirigida/definitiva, como infecciones asociadas al dispositivo, endocarditis por enterococos, endocarditis por estafilococos, sepsis por estreptococos del grupo B y infecciones por enterobacterias resistentes a carbapenem [104, 105]

Los pacientes pediátricos con cáncer y receptores de trasplantes tienen un grado sustancial de inmunosupresión y representan una población con mayor riesgo de colonización e infección con organismos resistentes a múltiples fármacos [106, 107].

Las pautas de 2017 para el tratamiento de la fiebre y la neutropenia (FN) en niños con cáncer y trasplante de células madre hematopoyéticas recomendaron la monoterapia con un anti-pseudomonas betalactámico, una cefalosporina de cuarta generación o un carbapenem como terapia empírica en pacientes pediátricos de alto riesgo con FN [78]. Los tres ECA en la FN pediátrica de alto riesgo que comparan la monoterapia con la terapia de combinación que contiene aminoglucósidos no encontraron diferencias significativas en las tasas de fracaso, la mortalidad relacionada con la infección o la mortalidad general [78, 108, 109]. El metanálisis también confirmó la eficacia y la seguridad de la monoterapia sin la adición de un aminoglucósido. Sin embargo, las directrices de 2017 sobre el manejo de niños con FN recomendaron la adición de un segundo agente gramnegativo y/o un glucopéptido cuando se sospechaba de organismos resistentes en pacientes clínicamente inestables (es decir, shock/choque séptico) y en centros con un alto tasa de patógenos resistentes [78].

Por lo tanto, para los niños con shock/choque séptico u otra disfunción orgánica asociada a sepsis que tienen un compromiso inmune y/o están en alto riesgo de patógenos resistentes a múltiples fármacos, sugerimos una terapia empírica con múltiples medicamentos.

Actualmente, no existen umbrales específicos de la tasa de resistencia para ayudar a los médicos a decidir cuándo es necesario agregar un glucopéptido o un segundo agente gramnegativo para la sepsis o el shock/choque séptico. Las pautas de EE. UU. para el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad en adultos sugieren una tasa del 25% de resistencia a macrólidos de alto nivel en la comunidad como el umbral más allá del cual los macrólidos no deben



Traducción: Pilar Arias¹, Daniela de Souza¹, Jaime Fernández-Sarmiento¹, Gustavo Gonzalez¹, Juan Camilo Jaramillo-Bustamante², Manuel Munaico¹, Roberto Jabornisky¹

¹Comité de Sepsis SLACIP

²Universidad de Antioquía

usarse [110, 111]. Además, las directrices actuales de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América recomiendan un antibiótico alternativo para las infecciones de la piel y los tejidos blandos si la tasa de resistencia a la clindamicina local es superior al 10% [112]. Teniendo en cuenta las tasas actuales de morbilidad y mortalidad para pacientes con sepsis o shock/choque séptico, una tasa de resistencia antimicrobiana local o regional superior al 10% es probablemente un umbral prudente para la adición de un segundo agente si ese patógeno se sospecha [5, 63].

12. Recomendamos el uso de estrategias de dosificación de antimicrobianos que se hayan optimizado según los principios farmacocinéticos/farmacodinámicos publicados y teniendo en cuenta las propiedades específicas del medicamento (DMP o BPS).

Justificación: la sepsis puede alterar la farmacocinética y farmacodinámica de los antimicrobianos. Por lo tanto, la dosificación de antimicrobianos se debe individualizar para brindar un tratamiento efectivo y oportuno de la infección potencialmente mortal, al tiempo que se limitan los efectos adversos de la medicación. La dosificación subterapéutica puede conducir a la falla para eliminar la infección, prolongar la disfunción orgánica y puede conducir al desarrollo de resistencia antimicrobiana. Una proporción sustancial de pacientes con sepsis está en riesgo de alteración del metabolismo y/o eliminación del fármaco, incluidos aquellos con disfunción renal y hepática y aquellos tratados con terapias extracorpóreas [113]. En particular, la terapia de reemplazo renal continuo (TRRC) y la oxigenación por membrana extracorpórea (OMEC/ECMO) conducen a una profunda alteración del aclaramiento antimicrobiano, que requiere una adaptación de dosis individual [114]. La monitorización terapéutica de los medicamentos, cuando esté disponible, puede permitir que la dosificación individualizada de antimicrobianos logre un efecto máximo mientras minimiza la toxicidad [115].

Los ejemplos de sepsis y farmacocinética alterada relacionada con el shock/choque séptico incluyen un mayor volumen de distribución como resultado de la terapia con fluidos y la fuga capilar [116], disminución del aclaramiento de antimicrobianos como resultado de una alteración de la perfusión de órganos



Traducción: Pilar Arias¹, Daniela de Souza¹, Jaime Fernández-Sarmiento¹, Gustavo Gonzalez¹, Juan Camilo Jaramillo-Bustamante², Manuel Munaico¹, Roberto Jabornisky¹

¹Comité de Sepsis SLACIP

²Universidad de Antioquia

renales y hepáticos y disfunción orgánica [117], y mayor niveles del fármaco no unidos debido a hipoalbuminemia que conducen a un aumento de la eliminación [118].

La disfunción hepática deteriora el metabolismo de los antibióticos lipofílicos y altamente unidos a la albúmina, lo que conduce a la acumulación y toxicidad del fármaco. En la disfunción renal, los antibióticos dependientes del tiempo eliminados por los riñones, como los betalactámicos, requieren una frecuencia de dosificación reducida.

Los tres determinantes principales de la eficacia antimicrobiana son:

(1) el tiempo durante el cual la concentración del medicamento permanece por encima de la concentración inhibitoria mínima (CIM) del patógeno causante ($T > CIM$) (antibióticos dependientes del tiempo);

(2) la relación de concentración máxima a CIM (C_{max}/CIM) (antibióticos dependientes de la concentración); y

(3) la proporción del área de 24 h bajo la curva de concentración-tiempo dividida por el CIM (ABC_{24}/CIM) (dependiente de la concentración con antibióticos dependientes del tiempo).

Las principales clases de antibióticos dependientes del tiempo incluyen betalactámicos (penicilinas, cefalosporinas, carbapenémicos, monobactamas) y lincosamidas (clindamicina y lincomicina). Para el ácido amoxicilina-clavulánico, los regímenes de dosificación publicados actualmente en niños críticamente enfermos pueden dar lugar a concentraciones subterapéuticas en el período temprano de sepsis debido al aumento del aclaramiento renal [119, 120]. En la sepsis, el uso de infusiones continuas o prolongadas con dosis de carga, en oposición a la dosificación intermitente, puede conducir a mejores resultados en pacientes tratados con antibióticos betalactámicos [121].

Las principales clases de antibióticos dependientes de la concentración incluyen aminoglucósidos y metronidazol. En algunos centros, las concentraciones de fármaco medidas dentro de los 60 minutos antes o después de la administración de aminoglucósidos se usan para estimar la C_{min} y la C_{max} , respectivamente, y junto con la CIM del patógeno, pueden ayudar a guiar la dosificación antimicrobiana apropiada [118]. Los antibióticos dependientes de la



Traducción: Pilar Arias¹, Daniela de Souza¹, Jaime Fernández-Sarmiento¹, Gustavo Gonzalez¹, Juan Camilo Jaramillo-Bustamante², Manuel Munaico¹, Roberto Jabornisky¹

¹Comité de Sepsis SLACIP

²Universidad de Antioquia

concentración pueden requerir una frecuencia de dosificación alterada para maximizar la eliminación de bacterias al preservar C_{max}/C_{IM}.

Los glucopéptidos, oxazolidinonas, fluoroquinolonas, polimixinas, daptomicina, azitromicina y tigeciclina son ejemplos de antibióticos dependientes de la concentración con el tiempo. Para la vancomicina, esto puede significar dosis más altas, pero eso conlleva un mayor riesgo de toxicidad.

Por esta razón, se puede considerar que las infusiones continuas de vancomicina alcanzan concentraciones óptimas en algunos pacientes [122]. Para la concentración dependiente con antibióticos dependientes del tiempo, la optimización de la dosis implica ajustar el intervalo de dosificación en lugar de la dosis administrada [118].

13. En niños con shock/choque séptico o disfunción orgánica asociada a sepsis que reciben antimicrobianos, recomendamos una evaluación diaria (por ej., evaluación clínica, de laboratorio) para la reducción de la terapia antimicrobiana (DMP o BPS).

Observaciones: Esta evaluación debe incluir una revisión de la indicación en curso para la terapia antimicrobiana empírica después de las primeras 48 h que se guía por los resultados microbiológicos y en respuesta a la mejoría clínica y/o evidencia de resolución de la infección. Esta recomendación se aplica a pacientes tratados con terapia empírica, dirigida y combinada.

Justificación: El uso indebido y el uso excesivo de antimicrobianos de amplio espectro en la atención médica, la comunidad, la medicina veterinaria y el medio ambiente han contribuido a una emergencia de salud pública mundial [123]. La reducción de los antimicrobianos, cuando corresponda, está garantizada para minimizar los efectos adversos de la administración innecesariamente prolongada.

Hasta la fecha, los esfuerzos de MC en adultos han demostrado que se puede lograr una reducción efectiva de los antimicrobianos mediante una evaluación y discusión diaria [124, 125].

También se han propuesto varios biomarcadores del huésped para ayudar en la reducción segura de la terapia antimicrobiana.



Traducción: Pilar Arias¹, Daniela de Souza¹, Jaime Fernández-Sarmiento¹, Gustavo Gonzalez¹, Juan Camilo Jaramillo-Bustamante², Manuel Munaico¹, Roberto Jabornisky¹

¹Comité de Sepsis SLACIP

²Universidad de Antioquía

En adultos con infecciones graves y sepsis, se ha demostrado que la procalcitonina guía con éxito la reducción progresiva [126–130] con una mortalidad mejorada asociada [131].

Reducciones similares en la duración de la terapia antimicrobiana también se han logrado de manera segura en poblaciones neonatales [132] usando procalcitonina como guía. En el Reino Unido, el comité del NICE concluyó que en el departamento de emergencias y en los entornos de cuidados críticos, las pruebas de procalcitonina son prometedoras, pero en la actualidad, no hay pruebas suficientes para recomendar la adopción rutinaria de la desescalada antimicrobiana guiada por procalcitonina (www.nice.org.uk/guidance/dg18).

Aunque todavía no se ha demostrado una relación entre los programas de administración de antimicrobianos (PAA o ASP -antimicrobial stewardship programs-) y una disminución de la resistencia a los antimicrobianos, los estudios sugieren que los PAA pediátricos para pacientes hospitalizados pueden reducir el uso de antimicrobianos sin contribuir a los resultados adversos del paciente [123] El trabajo "Comience de manera inteligente - luego enfoque" de Public Health England sugiere un enfoque pragmático de las cinco opciones de "decisión de prescripción de antimicrobianos" para incluir:

- (1) suspender los antimicrobianos si no hay evidencia de infección,
- (2) cambiar los antimicrobianos de IV a oral,
- (3) cambiar los antimicrobianos, idealmente a un espectro más estrecho, o más amplio si es necesario,
- (4) continuar y documentar la próxima fecha de revisión o fecha de finalización, y
- (5) terapia antimicrobiana parenteral ambulatoria [133].

La terapia antimicrobiana decreciente debe basarse en un buen juicio clínico y debe adaptarse a la epidemiología local y a los patrones de resistencia identificados.

14. Recomendamos determinar la duración de la terapia antimicrobiana de acuerdo con el sitio de infección, la etiología



Traducción: Pilar Arias¹, Daniela de Souza¹, Jaime Fernández-Sarmiento¹, Gustavo Gonzalez¹, Juan Camilo Jaramillo-Bustamante², Manuel Munaico¹, Roberto Jabornisky¹

¹Comité de Sepsis SLACIP

²Universidad de Antioquía

microbiana, la respuesta al tratamiento y la capacidad de lograr el control de la fuente (DMP o BPS).

Justificación: Los propósitos principales de la terapia antimicrobiana en pacientes con sepsis son reducir la carga de patógenos rápidamente y prevenir la recurrencia. Los determinantes importantes de la duración requerida de la terapia antimicrobiana incluyen el sitio de infección, la capacidad de drenar o eliminar focos infecciosos fijos, la elección de la terapia antimicrobiana, el tiempo de eliminación de cultivos positivos, la naturaleza del patógeno causal y la integridad de la respuesta inmunitaria del huésped.

No hay evidencia de que la gravedad de la sepsis sea un determinante importante de la duración óptima de la terapia porque no se espera que la gravedad de la enfermedad afecte la eliminación de la infección.

La duración óptima de la terapia antimicrobiana puede diferir según el sitio de infección debido a una alta carga de patógenos, una pobre penetración antimicrobiana o la presencia de biopelículas microbianas difíciles de erradicar en el sitio. Por ejemplo, generalmente se requiere una mayor duración de la terapia para el tratamiento de la endocarditis, los abscesos no drenados y la infección protésica de las articulaciones sin la extracción del dispositivo [134-136]. Las características del organismo causal que pueden afectar la duración óptima de la terapia incluyen resistencia o disminución de la susceptibilidad a los antimicrobianos de primera línea y la propensión a causar una infección profunda o difícil de erradicar. Por ejemplo, la duración óptima del tratamiento para la endocarditis causada por *S. aureus* susceptible a la meticilina puede ser más corta que la causada por SAMR [136]. De manera similar, aunque 7-10 días de terapia son apropiados para el tratamiento de bacteriemia gramnegativa no complicada en huéspedes inmunocompetentes [137, 138], la bacteriemia por *S. aureus* no complicada requiere un curso de terapia más largo para lograr la curación [139–141], probablemente debido a una siembra en el organismo no reconocida [142]. La integridad de la inmunidad del huésped también puede afectar la eliminación de la infección, por lo que la terapia antimicrobiana para la infección en pacientes pediátricos neutropénicos con cáncer a menudo continúa hasta la resolución de la neutropenia [78].



Traducción: Pilar Arias¹, Daniela de Souza¹, Jaime Fernández-Sarmiento¹, Gustavo Gonzalez¹, Juan Camilo Jaramillo-Bustamante², Manuel Munaico¹, Roberto Jabornisky¹

¹Comité de Sepsis SLACIP

²Universidad de Antioquía

Una revisión sistemática evaluó los estudios que describen la duración del tratamiento para infecciones documentadas clínica y microbiológicamente en niños y proporciona pautas clínicas basadas en evidencia para una duración óptima de la terapia antimicrobiana para afecciones específicas [143].

Dada la falta de estudios sobre la duración de la terapia antimicrobiana para pacientes pediátricos con sepsis específicamente, nos referimos a esta guía publicada anteriormente como la mejor evidencia. Es importante destacar que no hay datos que respalden que la presencia de disfunción orgánica o una mayor gravedad inicial de la enfermedad requiera una terapia más prolongada para tipos de infección específicos (aparte de la atención sobre cómo dicha disfunción orgánica puede afectar la farmacocinética y farmacodinámica antimicrobiana).

Los estudios de observación sugieren que una exposición más prolongada a los antibióticos se asocia con el riesgo de posibles eventos adversos, incluida la enterocolitis necrotizante en lactantes de muy bajo peso al nacer [144], candidemia en niños hospitalizados [145, 146], desarrollo de resistencia a los antimicrobianos [147] y *C. difficile* (anteriormente infección por *Clostridium*) [148]. Varios metanálisis, ECA y estudios observacionales han comparado la terapia con antibióticos de larga duración versus corta duración para infecciones graves [140, 144, 149-167]. La mayoría de los estudios sugieren que los cursos más cortos se asociaron con resultados clínicos similares en comparación con duraciones más largas; estos incluyen bacteriemia neonatal [158, 163], pielonefritis [168], meningitis bacteriana no complicada [154, 155, 159–161, 164, 165] y neumonía [169, 170]. A diferencia de estas infecciones, algunos estudios han identificado escenarios en los que la duración de la terapia antimicrobiana es superior. Por ejemplo, un ECA sugirió que 14 días de tratamiento con antibióticos era superior a 7 días para el tratamiento de neonatos con bacteriemia por *S. aureus* [140], y un estudio observacional sugirió que más de 10 días era superior a menos de o igual a 10 días de la terapia con antibióticos en niños tratados por bacteriemia gramnegativa sin la extracción de un catéter venoso central (CVC) preexistente [162].

Control de los Focos Infecciosos



Traducción: Pilar Arias¹, Daniela de Souza¹, Jaime Fernández-Sarmiento¹, Gustavo Gonzalez¹, Juan Camilo Jaramillo-Bustamante², Manuel Munaico¹, Roberto Jabornisky¹

¹Comité de Sepsis SLACIP

²Universidad de Antioquía

15. Recomendamos que la intervención para el control del foco o fuente o sitio de infección se implemente lo antes posible luego de realizar el diagnóstico de una infección que es susceptible de recibir dicho procedimiento (DMP o BPS).

Observaciones: Se deben realizar pruebas de diagnóstico apropiadas para identificar el sitio de infección y la etiología microbiana, y se debe buscar el asesoramiento de equipos especializados (por ejemplo, enfermedades infecciosas, cirugía), según corresponda, para priorizar las intervenciones necesarias para lograr el control de la fuente.

16. Recomendamos la extracción de dispositivos de acceso intravascular que se confirme que son la fuente de sepsis o shock/choque séptico después de que se haya establecido otro acceso vascular y que dependa del patógeno y los riesgos/beneficios de un procedimiento quirúrgico (recomendación fuerte, evidencia de baja calidad)

Justificación: El control de la fuente se define como modalidades físicas tomadas para controlar o eliminar la fuente de infección o para prevenir la propagación de la infección por vía sistémica o hacia los tejidos adyacentes [171]. El control de la fuente puede incluir drenaje de absceso percutáneo o profundo, drenaje de un empiema, articulación séptica o absceso subperióstico, extracción de hardware infectado o CVC, o debridamiento de infección necrosante de tejidos blandos. Las pautas de SSC para adultos recomiendan el control de la fuente tan pronto como sea razonablemente posible después de la reanimación, idealmente dentro de las 6-12 h del diagnóstico [50]. No se recomienda esperar a que los pacientes se estabilicen clínicamente antes de la intervención, ya que retrasar el control adecuado de la fuente puede conducir a un mayor deterioro clínico [6]. Aunque el control de la fuente como complemento de la terapia médica antimicrobiana y de otro tipo se ha descrito mejor para las infecciones abdominales en adultos y se ha asociado con la reducción de la mortalidad [172], el papel del control de la fuente para la sepsis pediátrica se ha dilucidado menos [173]. Se ha demostrado la importancia del control de la fuente en los niños para los abscesos de piel y



Traducción: Pilar Arias¹, Daniela de Souza¹, Jaime Fernández-Sarmiento¹, Gustavo Gonzalez¹, Juan Camilo Jaramillo-Bustamante², Manuel Munaico¹, Roberto Jabornisky¹

¹Comité de Sepsis SLACIP

²Universidad de Antioquia

tejidos profundos y la fascitis necrotizante [173-175]. A pesar de la relativa escasez de datos pediátricos, el control de la fuente es una faceta importante del tratamiento de la sepsis y no debe retrasarse. Las colecciones más grandes que contienen material infectado a menudo son poco penetradas por los antimicrobianos por vía intravenosa y contribuyen a la diseminación directa y hematológica, la inflamación continua y la disfunción orgánica.

Una fuente de infección común, pero potencialmente prevenible, son las infecciones del torrente sanguíneo asociadas a la vía central.

La eliminación tardía de un CVC en neonatos y en pacientes con fungemia o bacteriemia por Enterobacteriaceae aumenta el riesgo de muerte o ralentiza la recuperación [176-179]. Por lo tanto, la eliminación de un CVC que es la fuente de infección generalmente se justifica a menos que existan circunstancias atenuantes. La infección por hongos dicta la eliminación inmediata, mientras que en el caso de especies de Staphylococcus coagulasa negativas o pacientes clínicamente estables con infección causada por bacilos gramnegativos, las infecciones a menudo se pueden tratar inicialmente a través del CVC como una medida temporal.

La decisión de eliminar el CVC, o no, debe tomarse en última instancia con base en el patógeno sospechado/recuperado y los factores del huésped, como el estado inmune (Tabla complementaria 3, Suplemento Digital 1, <http://links.lww.com/PCC/B139>).

Fluidoterapia

17. En los sistemas de atención médica con disponibilidad de cuidados intensivos, sugerimos administrar hasta 40–60 ml/kg en bolo (10–20 ml/kg por bolo) durante la primera hora, titulado a marcadores clínicos de gasto cardíaco y discontinuado si se desarrollan signos de sobrecarga de líquidos, para la reanimación inicial de niños con shock/choque séptico u otra disfunción orgánica asociada a sepsis (recomendación débil, evidencia de baja calidad).



Traducción: Pilar Arias¹, Daniela de Souza¹, Jaime Fernández-Sarmiento¹, Gustavo Gonzalez¹, Juan Camilo Jaramillo-Bustamante², Manuel Munaico¹, Roberto Jabornisky¹

¹Comité de Sepsis SLACIP

²Universidad de Antioquia

18. *En los sistemas de atención médica sin disponibilidad de cuidados intensivos y en ausencia de hipotensión, recomendamos no administrar el bolo con fluidos mientras se inician los líquidos de mantenimiento (recomendación fuerte, evidencia de alta calidad).*

19. *En los sistemas de salud sin disponibilidad de cuidados intensivos, si hay hipotensión, sugerimos administrar hasta 40 ml/kg en bolo (10–20 ml/kg por bolo) durante la primera hora con titulación a marcadores clínicos de gasto cardíaco, discontinuado el mismo si se desarrollan signos de sobrecarga de líquidos (recomendación débil, baja calidad de evidencia).*

Observaciones: los marcadores clínicos del gasto cardíaco pueden incluir frecuencia cardíaca, presión arterial, tiempo de llenado capilar, nivel de conciencia y gasto urinario. En todos los entornos, la necesidad de administración de líquidos debe guiarse por la reevaluación frecuente de los marcadores clínicos del gasto cardíaco, la medición de lactato sanguíneo en serie y la monitorización avanzada, cuando estén disponibles. Los signos de sobrecarga de líquidos que deberían limitar la administración adicional de bolo de líquidos pueden incluir signos clínicos de edema pulmonar o hepatomegalia nueva o que empeora.

Justificación: la reanimación eficaz con líquidos en el shock/choque séptico puede corregir la hipovolemia causada por la fuga capilar, la vasodilatación y la pérdida de líquidos. Sin el mantenimiento de presiones de llenado auricular adecuadas, el gasto cardíaco caerá y la perfusión orgánica se verá comprometida.

Se han publicado tres ECA de diferentes estrategias de reanimación de volumen en niños con shock/choque séptico en entornos en los que los cuidados de soporte avanzados (por ejemplo, intubación, ventilación mecánica y cuidados intensivos) estaban disponibles [180-182]. Estos estudios tienen un total combinado de solo 316 niños y no mostraron diferencias en la mortalidad entre los grupos de reanimación con líquidos restrictivos y liberales (Tabla



Traducción: Pilar Arias¹, Daniela de Souza¹, Jaime Fernández-Sarmiento¹, Gustavo Gonzalez¹, Juan Camilo Jaramillo-Bustamante², Manuel Munaico¹, Roberto Jabornisky¹

¹Comité de Sepsis SLACIP

²Universidad de Antioquía

complementaria 4 y Figura complementaria 2, Suplemento Digital 1, <http://links.lww.com/PCC/B139>).

En entornos geográficos donde los cuidados de soporte avanzados, incluida la ventilación mecánica, son limitados o la atención intensiva no es accesible de forma rutinaria, el único ECA a gran escala de diferentes estrategias de reanimación de volumen de líquido en bolo en infecciones graves en niños fue la expansión de fluidos como terapia de apoyo (Fluid Expansion As Supportive Treatment -FEAST-) (Tabla complementaria 4 y Figura complementaria 2, Suplemento Digital 1, <http://links.lww.com/PCC/B139>) [183]. El estudio FEAST se realizó en África en un entorno de bajos recursos sin acceso a la admisión a la UCIP. Los niños entre 60 días y 12 años con una enfermedad febril grave y perfusión anormal fueron asignados al azar a una expansión de volumen rápida con 20 ml/kg de solución salina al 0,9% endovenosa o albúmina al 5% o sin bolo con líquido de mantenimiento solamente (grupo control). Entre los 3141 participantes del estudio, la malaria y la anemia fueron altamente prevalentes.

En general, el ECA demostró una mortalidad más baja después de 48 horas en niños que recibieron terapia de fluidos conservadora (es decir, sin líquido de bolo, solo líquido de mantenimiento) que entre los que recibieron terapia de líquido inicial liberal (es decir, bolo de líquido de 20 ml/kg con líquido de mantenimiento) con un RR de 0,72 (IC 95%, 0,57–0,9). Notablemente, 29 niños adicionales se inscribieron con hipotensión severa (presión arterial sistólica de <50 mm Hg en niños menores de 12 meses, <60 mm Hg en niños de 1 a 5 años y <70 mm Hg en niños mayores de 5 años) fueron tratados con 40 ml/kg de bolo de fluido según el protocolo planificado sin aleatorización al grupo de control. Un niño adicional que fue aleatorizado al grupo de control también recibió un bolo de líquido de 40 ml/kg debido a la hipotensión severa.

Para los niños con shock/choque séptico diagnosticados por perfusión anormal o hipotensión en sistemas de salud con disponibilidad de cuidados avanzados e intensivos, y en ausencia de signos de sobrecarga de líquidos, el panel sugiere administrar hasta 40-60 ml/kg de terapia de bolo de líquidos en el primera hora de reanimación. La reanimación con líquidos debe ajustarse a los marcadores clínicos de gasto cardíaco y discontinuarse si se desarrollan signos de sobrecarga de líquidos.



Traducción: Pilar Arias¹, Daniela de Souza¹, Jaime Fernández-Sarmiento¹, Gustavo Gonzalez¹, Juan Camilo Jaramillo-Bustamante², Manuel Munaico¹, Roberto Jabornisky¹

¹Comité de Sepsis SLACIP

²Universidad de Antioquía

Los marcadores clínicos del gasto cardíaco pueden incluir frecuencia cardíaca, relleno capilar y flujo urinario. Aunque no hay ECA de alta calidad que demuestren una clara superioridad de esta práctica, numerosos estudios observacionales han informado resultados mejorados de los pacientes con la administración rutinaria de hasta 40-60 ml/kg de terapia de bolo con líquidos en la primera hora de reanimación [8, 32, 33, 36, 184-187]. El panel proporciona solo una recomendación débil para esta estrategia de reanimación en los sistemas de salud con disponibilidad de cuidados intensivos porque no se ha demostrado que una estrategia de reanimación con líquidos más restrictiva sea inferior en este contexto y los datos indirectos [183] indican daños por bolos rápidos en otros escenarios. Para esta recomendación, el panel consideró que el balance de los datos de observación que respaldan la terapia de bolo con líquidos inicial supera una sugerencia indirecta de daño porque la generalización del ensayo FEAST a los sistemas de atención médica con disponibilidad de cuidados avanzados e intensivos no está clara.

Para los niños con shock/choque séptico sin signos de sobrecarga de líquidos en entornos de bajos recursos donde no se cuenta con cuidados intensivos y de apoyo avanzados, el panel recomienda no administrar líquidos en bolo, mientras se empieza con los líquidos de mantenimiento, en la primera hora si no hay hipotensión, y sugiere administrando hasta 40 ml/kg en bolo líquido (10–20 ml / kg por bolo) durante la primera hora si hay hipotensión. La recomendación fuerte contra el aporte de líquidos en bolo si no hay hipotensión se basó en el ensayo FEAST, en el cual el líquido en bolo rápido en la primera hora de reanimación aumentó la mortalidad en comparación con los líquidos de mantenimiento solamente.

Para el subconjunto de niños con shock/choque séptico e hipotensión, sugerimos la administración cautelosa de la terapia de bolo con líquidos en entornos de bajos recursos porque no hay datos suficientes para concluir que la reanimación con líquidos no es beneficiosa en niños con shock/choque séptico e hipotensión.

En el estudio FEAST, todos los niños con hipotensión "grave" fueron tratados con 40 ml/kg de bolo líquido [183], por lo que no se sabe si la terapia con bolo líquido fue beneficiosa o perjudicial en este subgrupo de niños. También debe tenerse en cuenta que los niños con gastroenteritis fueron excluidos de FEAST,



Traducción: Pilar Arias¹, Daniela de Souza¹, Jaime Fernández-Sarmiento¹, Gustavo Gonzalez¹, Juan Camilo Jaramillo-Bustamante², Manuel Munaico¹, Roberto Jabornisky¹

¹Comité de Sepsis SLACIP

²Universidad de Antioquía

ya que las pérdidas continuas de líquidos deben reemplazarse con rehidratación oral o endovenosa, según esté indicado. Un análisis reciente de niños con hipotensión "moderada" que fueron asignados al azar a bolo líquido o líquido de mantenimiento en el ensayo FEAST se publicó después de completar nuestra revisión sistemática inicial, pero el panel consideró que era potencialmente influyente [188]. En este análisis, solo se incluyeron niños con hipotensión moderada porque los niños con hipotensión severa no fueron asignados al brazo de control (sin bolo). La terapia de bolo con líquidos en niños con hipotensión moderada no fue beneficiosa o dañina en comparación con el líquido de mantenimiento solamente (RR de muerte = 1,48; IC del 95%, 0,61 a 3,66; $p = 0,41$). Aunque los niños que fueron reclasificados para cumplir con los tres criterios de shock/choque de las extremidades frías de la Organización Mundial de la Salud (OMS), el llenado capilar prolongado mayor de 3 segundos y el pulso débil y rápido [14] tuvieron un 48% de mortalidad en los grupos de bolo versus un 20% de mortalidad en el grupo control, esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p = 0.07$). Estos casos fueron una proporción muy pequeña del total de participantes del ensayo FEAST (solo 72 [2.3%] tenían hipotensión moderada y 65 [2%] cumplieron con los criterios completos de shock/choque de la OMS), y no se proporcionaron datos sobre las características diferenciales del paciente entre estos muy pequeños subgrupos post hoc para evaluar posibles confusiones. Por lo tanto, hasta que se disponga de más datos, el panel sugiere la administración cautelosa de la terapia de bolo líquido para el subconjunto de niños con shock/choque séptico e hipotensión en entornos de bajos recursos como una recomendación débil basada en evidencia de baja calidad.

Aunque se incluyó una sugerencia de "hasta" 40 ml/kg para el shock/choque hipotensor en entornos de bajos recursos porque este volumen se administró a niños con hipotensión severa/grave en el estudio FEAST, la administración de líquidos siempre debe ajustarse a los marcadores clínicos de gasto cardíaco y ser interrumpido si se desarrollan signos de sobrecarga de líquidos. Para los propósitos de esta recomendación débil, la hipotensión se puede definir como:



Traducción: Pilar Arias¹, Daniela de Souza¹, Jaime Fernández-Sarmiento¹, Gustavo Gonzalez¹, Juan Camilo Jaramillo-Bustamante², Manuel Munaico¹, Roberto Jabornisky¹

¹Comité de Sepsis SLACIP

²Universidad de Antioquia

(1) presión arterial sistólica de menos de 50 mm Hg en niños menores de 12 meses, menos de 60 mm Hg en niños de 1 a 5 años y menos de 70 mm Hg en niños mayores de 5 años [183] o

(2) según los criterios de la OMS de extremidades frías "con" relleno capilar prolongado mayor de 3 segs y pulso débil y rápido [14].

Aunque el panel no revisó diferentes enfoques para la terapia de bolo con líquidos en niños hipotensos en entornos de bajos recursos, la OMS recomienda 10–20 ml/kg de cristaloides isotónicos durante 30–60 minutos, seguido de 10 ml / kg adicionales durante 30 minutos si la condición no ha mejorado y no se han desarrollado signos de sobrecarga de líquidos, insuficiencia cardíaca o deterioro neurológico [14] .

Los bolos fluidos se pueden administrar en 10 o 20 ml/kg, según la preferencia del médico. Para facilitar la administración rápida de líquidos por vía intravenosa (así como otras terapias intravenosas, como antimicrobianos y medicamentos vasoactivos), los médicos deben considerar métodos alternativos de acceso vascular si los intentos iniciales de canulación de la vena periférica no tienen éxito inmediato. El acceso intraóseo es rápido y efectivo, y lo recomiendan el soporte vital avanzado pediátrico, el soporte vital avanzado pediátrico y el comité de enlace internacional sobre reanimación.

La colocación de un catéter endovenos periférico guiado por ultrasonido, CVC y acceso al catéter venoso umbilical son alternativas si las habilidades están disponibles de inmediato [189, 190].

En todos los sistemas de atención médica, los bolos repetidos solo deben administrarse después de reevaluar el estado hemodinámico si el shock/choque no se ha resuelto y no hay signos de sobrecarga de líquidos.

Aunque la terapia de bolo con líquidos debe suspenderse si hay signos de sobrecarga de líquidos o si se presentan, el reconocimiento temprano de la sobrecarga de líquidos mediante examen clínico es un desafío en los niños. Identificar la sobrecarga de líquidos es especialmente difícil en niños pequeños, en los que los crepitaciones (estertores) a menudo están ausentes incluso en el contexto de edema pulmonar grave. El empeoramiento del estado respiratorio, particularmente el aumento de la frecuencia respiratoria, la evidencia



Traducción: Pilar Arias¹, Daniela de Souza¹, Jaime Fernández-Sarmiento¹, Gustavo Gonzalez¹, Juan Camilo Jaramillo-Bustamante², Manuel Munaico¹, Roberto Jabornisky¹

¹Comité de Sepsis SLACIP

²Universidad de Antioquía

radiográfica de edema pulmonar en un paciente intubado o la hepatomegalia nueva o en expansión pueden ser las únicas pistas de la sobrecarga de líquidos en evolución. La ecografía de cabecera también puede ser útil para evaluar la sobrecarga de líquidos, ya que hay evidencia emergente que sugiere que una vena cava inferior "completa" con una variación mínima a lo largo del ciclo respiratorio demostrada en la ecografía indica una circulación repleta de líquido [191].

20. Sugerimos usar cristaloides, en lugar de albúmina, para la reanimación inicial de niños con shock/choque séptico u otra disfunción orgánica asociada a sepsis (recomendación débil, calidad de evidencia moderada).

Observaciones: aunque no hay diferencias en los resultados, esta recomendación tiene en cuenta el costo y otras barreras de la administración de albúmina en comparación con los cristaloides.

Justificación: El ensayo FEAST investigó a 3141 niños africanos con infección y perfusión alterada, que fueron asignados aleatoriamente a reanimación con solución de albúmina humana al 5% o bolos salinos al 0.9% o sin bolos al ingreso al hospital. Aunque tanto los brazos de albúmina como el de solución salina al 0,9% mostraron una mortalidad más alta que el brazo sin bolo, la comparación de la solución de albúmina humana con el 0,9% de solución salina (RR, 1,02; IC del 95%, 0,8 a 1,28) no mostró diferencias en la mortalidad [183]. En ausencia de un beneficio claro de la administración de albúmina en niños con sepsis, y en vista de los costos adicionales en comparación con los cristaloides, los problemas de disponibilidad y el riesgo potencial de infección transmitida por la sangre, sugerimos contra el uso rutinario de albúmina para reanimación inicial con líquidos en niños con sepsis.

21. Sugerimos usar cristaloides balanceados/tamponados, en lugar de solución salina al 0.9%, para la reanimación inicial de niños con shock séptico u otra disfunción orgánica asociada a sepsis (recomendación débil, evidencia de muy baja calidad).



Traducción: Pilar Arias¹, Daniela de Souza¹, Jaime Fernández-Sarmiento¹, Gustavo Gonzalez¹, Juan Camilo Jaramillo-Bustamante², Manuel Munaico¹, Roberto Jabornisky¹

¹Comité de Sepsis SLACIP

²Universidad de Antioquía

Justificación: la evidencia creciente de estudios observacionales y ECA en adultos sugiere que la reanimación con fluidos cristaloides que contienen altas concentraciones de cloruro (por ej., Solución salina al 0.9%) se asocia con acidosis hiperclorémica, inflamación sistémica, lesión renal aguda (IRA), coagulopatía y mortalidad en comparación con reanimación con cristaloides más equilibrados / tamponados (por ej., Ringer de lactato, PlasmaLyte) [192]. Aunque no hay ECA pediátricos que comparen los cristaloides balanceados/tamponados con la solución salina al 0,9%, hay dos grandes estudios observacionales en niños con sepsis [193, 194].

Incluyeron un total de 30,532 niños con sepsis, 2100 de los cuales recibieron solo cristaloides balanceados/tamponados durante las primeras 72 h de ingreso hospitalario, y 28,432 que recibieron solución salina al 0.9% (Tabla complementaria 5, Suplemento Digital 1, <http://links.lww.com/PCC/B139>). Estos estudios mostraron que el uso de cristaloides balanceados/tamponados se asoció con una mortalidad más baja (OR, 0,79; IC del 95%, 0,65–0,95) pero no con IRA (OR, 0,98; IC del 95%, 0,94–1,02) [193, 194]. La evidencia indirecta de pacientes adultos, incluidos dos ECA grandes, también demuestra beneficio con cristaloides balanceados/tamponados con más de 0.9% de solución salina, con pacientes adultos que recibieron grandes volúmenes de líquido y aquellos con sepsis que exhiben el mayor beneficio [192, 195]. Tomados en conjunto, estos datos respaldan que las consecuencias deseables de los cristaloides balanceados/tamponados probablemente superen las consecuencias indeseables (incluido el costo), especialmente en aquellos que requieren un gran volumen de reanimación con líquidos. Por lo tanto, a la espera de más datos pediátricos de alta calidad, sugerimos que los cristaloides balanceados/tamponados deberían preferirse en general a solución salina al 0.9% para la reanimación de niños con shock/choque séptico u otra disfunción orgánica asociada a sepsis sin una indicación específica para un tipo de líquido alternativo (por ej., 0,9% de solución salina puede ser preferible en pacientes con hiponatremia o preocupación por aumento de la presión intracraneal).

22. Recomendamos no usar almidones en la reanimación aguda de niños con shock/choque séptico u otra disfunción orgánica asociada a sepsis (recomendación fuerte, calidad de evidencia moderada).



Traducción: Pilar Arias¹, Daniela de Souza¹, Jaime Fernández-Sarmiento¹, Gustavo Gonzalez¹, Juan Camilo Jaramillo-Bustamante², Manuel Munaico¹, Roberto Jabornisky¹

¹Comité de Sepsis SLACIP

²Universidad de Antioquía

Justificación: Ningún estudio compara los almidones con otros líquidos en niños. Sin embargo, en adultos con sepsis grave y shock/choque séptico (Tabla complementaria 6, Contenido digital complementario 1, <http://links.lww.com/PCC/B139>), dos ECA grandes mostraron un mayor riesgo de mortalidad, coagulopatía e IRA en pacientes recibiendo hidroxietilalmidón (HEA/HES) [196, 197]. Un metaanálisis confirmó aún más el riesgo de daño con HES [198].

En los Estados Unidos, la Administración de Drogas y Alimentos ha restringido el uso de HES [199] y la Agencia Europea de Medicamentos ha recomendado la suspensión completa de su uso [200]. Por lo tanto, recomendamos enfáticamente no usar HES en niños con sepsis.

23. Sugerimos “en contra” del uso de gelatina en la reanimación de niños con shock/choque séptico u otra disfunción orgánica asociada a sepsis (recomendación débil, evidencia de baja calidad).

Justificación: Un ECA de líquido derivado de gelatina en shock/choque séptico pediátrico lo comparó con solución salina al 0.9% en 60 pacientes.

Las estimaciones fueron imprecisas y no mostraron diferencias en la mortalidad, días de uso de medicamentos vasoactivos o IRA entre los dos grupos [201] (Tabla complementaria 7, Suplemento Digital 1, <http://links.lww.com/PCC/B139>) En ausencia de datos que indiquen el beneficio de la gelatina en niños, sugerimos no usarla en la sepsis pediátrica.

Monitorización hemodinámica

24. No pudimos emitir una recomendación sobre si apuntar a la presión arterial media (PAM) en el percentil 5 o 50 para la edad en niños con shock/choque séptico y otras disfunciones orgánicas asociadas a la sepsis. Sin embargo, en nuestra práctica, apuntamos a PAM entre el percentil 5 y 50 o más del percentil 50 para la edad.

Justificación: Aunque no hay datos de ECA que respalden objetivos hemodinámicos específicos en niños, la evidencia sugiere que el objetivo de PAM de aproximadamente 65 mm Hg (percentil 5) en adultos con shock/choque séptico puede ser beneficioso [202]. En ausencia de evidencia de ECA, no



Traducción: Pilar Arias¹, Daniela de Souza¹, Jaime Fernández-Sarmiento¹, Gustavo Gonzalez¹, Juan Camilo Jaramillo-Bustamante², Manuel Munaico¹, Roberto Jabornisky¹

¹Comité de Sepsis SLACIP

²Universidad de Antioquia

podimos llegar a un consenso para recomendar un objetivo PAM específico para niños. Sin embargo, en nuestra práctica, el 37% de los miembros del panel informaron apuntar a PAM entre el percentil 5 y 50 para la edad y el 45% informaron apuntar a PAM mayor al percentil 50 para la edad. Muchos panelistas también comentaron que las presiones sanguíneas más bajas son aceptables si otras variables hemodinámicas (por ej., estado mental, perfusión, producción de orina, lactato) están mejorando.

Se necesitan con urgencia ECA para definir objetivos hemodinámicos óptimos, incluido el PAM, para informar la práctica en sepsis pediátrica. En entornos donde la medición directa de PAM es menos confiable, la presión arterial sistólica proporciona una alternativa razonable.

Una recomendación previa a la presión de perfusión objetivo (PAM menos la presión venosa central [PVC]) carece de datos de apoyo [203]. Priorizar la medición de PVC tampoco es práctico durante la reanimación temprana (como en la mayoría de los departamentos de emergencias pediátricas); la PVC también proporciona una evaluación poco confiable de la precarga ventricular izquierda.

25. Sugerimos no usar los signos clínicos de cabecera en forma aislada para clasificar el shock/choque séptico en niños como "cálido" o "frío" (recomendación débil, evidencia de muy baja calidad).

26. Sugerimos utilizar variables hemodinámicas avanzadas, cuando estén disponibles, además de variables clínicas junto a la cama para guiar la reanimación de niños con shock/choque séptico u otra disfunción orgánica asociada a sepsis (recomendación débil, evidencia de baja calidad).

Observaciones: La monitorización hemodinámica avanzada puede incluir gasto cardíaco/índice cardíaco, resistencia vascular sistémica o saturación venosa central de oxígeno (S_{cvo2}).

Justificación: El ACCM recomendó previamente la evaluación clínica de los niños en shock/choque séptico para diferenciar el "caliente" del "frío" en función de la temperatura de las extremidades, el llenado capilar, la fuerza del pulso, la



Traducción: Pilar Arias¹, Daniela de Souza¹, Jaime Fernández-Sarmiento¹, Gustavo Gonzalez¹, Juan Camilo Jaramillo-Bustamante², Manuel Munaico¹, Roberto Jabornisky¹

¹Comité de Sepsis SLACIP

²Universidad de Antioquía

presión arterial diastólica y la presión del pulso. Dependiendo de la clasificación "caliente" o "fría", se sugirieron diferentes estrategias de reanimación (por ej., líquidos y vasopresores para el shock/choque "caliente" e inotrópicos para el shock/choque "frío"). Sin embargo, una serie de estudios observacionales han demostrado una correlación muy pobre de las evaluaciones clínicas con el índice cardíaco y la resistencia vascular sistémica según lo medido por la monitorización avanzada [204-209]. De hecho, muchos niños que parecían tener un shock/choque "caliente" mediante un examen clínico tenían evidencia de disfunción miocárdica, lo que demuestra el desafío de usar solo signos clínicos para dirigir la terapia. Por lo tanto, sugerimos no intentar hacer esta distinción usando solo evaluaciones clínicas, aunque esta distinción categórica puede ser útil si se dispone de un monitoreo hemodinámico avanzado para evaluar la fisiología del paciente con mayor precisión.

Los ejemplos de monitoreo avanzado incluyen monitoreo invasivo de la presión arterial con análisis del contorno del pulso, Ecografía Doppler de la aorta torácica ascendente o descendente (Doppler supraesternal o esofágico), ultrasonido cardíaco/ecocardiografía [210] o medición de S_{vcO_2} (Saturación Venosa Central de O_2 [190]). Todas estas variables (aparte de S_{vcO_2}) proporcionarán una evaluación adicional del índice cardíaco y/o el índice de resistencia vascular sistémica más allá de los signos clínicos, que luego pueden usarse para dirigir y valorar el tratamiento. También hay evidencia emergente de que la respuesta a los fluidos puede predecirse por la variación de la velocidad máxima del flujo sanguíneo aórtico en niños con ventilación mecánica [211]. En un ECA de 90 niños ingresados en una UCIP en Egipto, la adición de una ecocardiografía en serie proporcionó un reconocimiento temprano de la disfunción del miocardio séptico y la hipovolemia cuestiones que no eran aparentes mediante la evaluación clínica. Esto resultó en una reversión del shock/choque más rápida, menor sobrecarga de líquidos, menor tiempo de internación y menor mortalidad en comparación con el grupo sin ecocardiografía en serie [210]. Cuando la monitorización hemodinámica avanzada está disponible, es apropiado seleccionar el rango normal para variables como el índice cardíaco, el índice de resistencia vascular sistémica, el índice de accidente cerebrovascular y S_{vcO_2}



Traducción: Pilar Arias¹, Daniela de Souza¹, Jaime Fernández-Sarmiento¹, Gustavo Gonzalez¹, Juan Camilo Jaramillo-Bustamante², Manuel Munaico¹, Roberto Jabornisky¹

¹Comité de Sepsis SLACIP

²Universidad de Antioquía

(Tabla 5). No hay evidencia que respalde el objetivo de un rango supranormal de índice cardíaco.

Hasta hace poco, las pautas para adultos habían recomendado una terapia temprana dirigida por objetivos (TTDM o EGDT) basada en el protocolo publicado por Rivers et al. [212] Esta recomendación describía el uso de una serie de "objetivos" que incluían PVC y S_{vcO_2} . Este enfoque ya no se recomienda después de un fracaso para mostrar la reducción de la mortalidad en tres ECA multicéntricos grandes posteriores [213–215]. En los niños, solo ha habido un ECA pequeño que respalda el uso de un enfoque protocolizado que incluye un S_{vcO_2} mayor al 70%. Este estudio incluyó a 102 niños con SSR y mostró la reducción del riesgo de muerte (RR, 0.3; IC 95%, 0.13-0.68) en pacientes con una mortalidad basal muy alta, del 39% [26]. Ningún ECA de alta calidad ha investigado otras variables hemodinámicas para guiar la terapia en niños (Tabla complementaria 8 y Figura complementaria 3, Suplemento Digital 1, <http://links.lww.com/PCC/B139>).

27. Sugerimos utilizar tendencias en los niveles de lactato en sangre, además de la evaluación clínica, para guiar la reanimación de niños con shock/choque séptico y otras disfunciones orgánicas asociadas a sepsis (recomendación débil, evidencia de muy baja calidad).

Observaciones: en niños con un nivel elevado de lactato en sangre, repetir las pruebas que revelen un aumento persistente en el nivel de lactato en sangre puede indicar una reanimación hemodinámica incompleta y debe impulsar los esfuerzos, según sea necesario, para promover aún más la estabilidad hemodinámica.

Justificación: aunque el lactato en sangre no es una medida directa de la perfusión tisular, el aumento de lactato se asocia con peores resultados en los niños [11]. Solo estaba disponible un estudio de observación pediátrico de reanimación guiada por lactato, que incluyó a 77 niños con sepsis en el servicio de urgencias (Tabla complementaria 9, Suplemento Digital 1, <http://links.lww.com/PCC/B139>). Este estudio mostró que la normalización del lactato se asoció con una disminución del riesgo de disfunción orgánica persistente (RR, 0,46; IC del 95%, 0,29–0,73 y RR ajustado, 0,47; IC del 95%, 0,29–0,78) [56].



Traducción: Pilar Arias¹, Daniela de Souza¹, Jaime Fernández-Sarmiento¹, Gustavo Gonzalez¹, Juan Camilo Jaramillo-Bustamante², Manuel Munaico¹, Roberto Jabornisky¹

¹Comité de Sepsis SLACIP

²Universidad de Antioquía

También hay evidencia indirecta de sepsis en adultos, con seis ECA (un total de 1007 pacientes) que evalúan la reanimación guiada por lactato de pacientes con shock séptico [216–221]. Las estimaciones agrupadas en todos los ECA mostraron una reducción significativa de la mortalidad en comparación con la reanimación sin monitorización de lactato (RR, 0,66; IC del 95%, 0,55–0,81) (Tabla suplementaria 9, Suplemento Digital 1, <http://links.lww.com/PCC/B139>). Por lo tanto, aunque no hubo evidencia suficiente para proponer una recomendación para medir el lactato para diferenciar el riesgo bajo de sepsis versus un alto riesgo entre los niños con infección o sospecha de infección (ver Recomendación 2), sugerimos que se usen los niveles de lactato en sangre para ayudar a guiar la reanimación de niños con shock/choque séptico establecido u otra disfunción orgánica asociada a sepsis.

Medicamentos vasoactivos

28. Sugerimos usar adrenalina, en lugar de dopamina, en niños con shock/choque séptico (recomendación débil, evidencia de baja calidad).

29. Sugerimos usar noradrenalina, en lugar de dopamina, en niños con shock/choque séptico (recomendación débil, evidencia de muy baja calidad).

30. No pudimos emitir una recomendación para la infusión específica de un vasoactivo de primera línea para niños con shock/choque séptico. Sin embargo, en nuestra práctica, seleccionamos adrenalina o noradrenalina como las drogas vasoactivas de primera línea guiada por la preferencia del médico, la fisiología individual de cada paciente y factores del sistema local.

31. No pudimos emitir una recomendación sobre el inicio de agentes vasoactivos a través del acceso periférico en niños con shock/choque séptico. Sin embargo, en nuestra práctica, a menudo o algunas veces administramos una concentración diluida de la medicación



Traducción: Pilar Arias¹, Daniela de Souza¹, Jaime Fernández-Sarmiento¹, Gustavo Gonzalez¹, Juan Camilo Jaramillo-Bustamante², Manuel Munaico¹, Roberto Jabornisky¹

¹Comité de Sepsis SLACIP

²Universidad de Antioquía

vasoactiva inicial a través de una vena periférica si el acceso venoso central no es fácilmente accesible.

Observaciones: es razonable comenzar las infusiones vasoactivas después de 40 a 60 ml/kg de reanimación con líquidos si el paciente continúa teniendo evidencia de perfusión anormal, o antes si se desarrolla una sobrecarga de líquidos u otras preocupaciones por la administración de líquidos. Se puede administrar adrenalina o noradrenalina a través de una vena periférica (o intraósea, si está colocada) si el acceso venoso central no es fácilmente accesible. La dopamina puede ser utilizada como la infusión vasoactiva de primera línea, administrada periférica o centralmente, si la adrenalina o la noradrenalina no están fácilmente disponibles.

Justificación: la adrenalina y la noradrenalina tienen efectos vasopresores e inotrópicos, se usan ampliamente y son eficaces en el tratamiento de niños con shock/choque resistente (SSR) a fluidos. Ningún estudio compara directamente la adrenalina con la noradrenalina. Sin embargo, la adrenalina se ha sido comparada con la dopamina en dos ECA en niños con SSR a fluidos [222, 223].

En ambos estudios, la adrenalina se asoció con un menor riesgo de mortalidad (RR, 0,63; IC del 95%, 0,40–0,99) y más días sin insuficiencia orgánica entre los sobrevivientes al día 28 (promedio 4 días más; IC del 95%, 2,0– 6.0) (Tabla suplementaria 10 y Figura complementaria 4, Supplement Digital 1, <http://links.lww.com/PCC/B139>).

La noradrenalina no se ha estudiado en niños con shock/choque séptico, pero en un ensayo aleatorizado de noradrenalina versus solución salina en niños sedados y ventilados mecánicamente, la mortalidad no fue diferente entre los grupos (RR, 0,50; IC del 95%, 0,10 a 2,43; Tabla complementaria 11a, Suplemento Digital 1, <http://links.lww.com/PCC/B139>) pero el grupo de noradrenalina presentó mayor flujo urinario ($p = 0.016$) y mejoró la presión arterial ($p = 0.04$) lo que sugiere una perfusión mejorada en relación con la solución salina [224].

La evidencia de los ensayos en adultos (Tabla complementaria 11b, Suplemento Digital 1, <http://links.lww.com/PCC/B139>) muestra una tasa de mortalidad más baja (RR, 0,93; IC del 95%, 0,86 a 1,00) y una menor incidencia de arritmias (RR,



Traducción: Pilar Arias¹, Daniela de Souza¹, Jaime Fernández-Sarmiento¹, Gustavo Gonzalez¹, Juan Camilo Jaramillo-Bustamante², Manuel Munaico¹, Roberto Jabornisky¹

¹Comité de Sepsis SLACIP

²Universidad de Antioquía

0,48; IC del 95%, 0,40-0,58) con noradrenalina que con dopamina, y no hay diferencias en la mortalidad con adrenalina que con noradrenalina (RR, 0,96; IC del 95%, 0,77–1,21) [225].

La evidencia es insuficiente para recomendar adrenalina o noradrenalina como agente vasoactivo inicial para niños con SSR a fluidos. En una encuesta de los miembros de nuestro panel, un número igual utilizó adrenalina y noradrenalina como la medicación vasoactiva de primera línea con una preferencia general por la epinefrina para tratar la disfunción miocárdica y el bajo gasto cardíaco y por la noradrenalina para aumentar la resistencia vascular sistémica. Por lo tanto, parece razonable usar adrenalina o noradrenalina como agente vasoactivo inicial, con la elección basada en la fisiología individual del paciente, la preferencia del médico y los factores del sistema local. Una vez que la ecografía/ecocardiografía cardíaca u otro monitoreo avanzado esté disponible, la selección de la terapia vasoactiva debe ser conducida por fisiología individual del paciente.

No hay datos pediátricos que identifiquen cuándo el shock/choque se convierte en "refractario a fluidos" y, por lo tanto, tampoco hay datos para guiar cuándo comenzar las infusiones vasoactivas. Sin embargo, la reanimación con líquidos en exceso puede conducir a una sobrecarga de líquidos, que se ha asociado con una mayor mortalidad en niños críticos [226]. Actualmente se está llevando a cabo un ensayo que compara una estrategia de ahorro o limitación en el uso de líquidos además del inicio temprano de medicamentos vasoactivos en comparación con una estrategia liberal de reanimación en líquidos (ensayo SQUEEZE, ClinicalTrials.gov NCT03080038). Hasta que se disponga de más datos, consideramos que es razonable comenzar las infusiones vasoactivas después de 40 a 60 ml/kg de reanimación con líquidos si el paciente continúa teniendo evidencia de perfusión anormal.

Se puede administrar simultáneamente reanimación con líquidos adicionales si el paciente demuestra una mejoría fisiológica después de cada bolo de líquido y sin signos de sobrecarga de líquido.

Todos los agentes vasoactivos, incluida la noradrenalina, pueden iniciarse a través del acceso venoso periférico (o intraóseo, si está en su lugar) si el acceso



Traducción: Pilar Arias¹, Daniela de Souza¹, Jaime Fernández-Sarmiento¹, Gustavo Gonzalez¹, Juan Camilo Jaramillo-Bustamante², Manuel Munaico¹, Roberto Jabornisky¹

¹Comité de Sepsis SLACIP

²Universidad de Antioquía

venoso central no está fácilmente disponible para evitar retrasos en la terapia [227, 228].

Sin embargo, el acceso venoso central debe obtenerse tan pronto como sea razonablemente posible. En nuestra práctica, el 82% de los miembros del panel informaron que al menos algunas veces administraban la infusión vasoactiva inicial de forma periférica si el acceso venoso central o intraóseo no estaba fácilmente disponible, particularmente en el departamento de emergencias u otros entornos no pertenecientes a la UCIP. La mayoría de los panelistas prefirieron la adrenalina o la dopamina a la noradrenalina si se necesitaba una infusión periférica. Aunque la adrenalina o la noradrenalina son las medicaciones preferidas de primera línea, la dopamina puede sustituirlas como la infusión vasoactiva de primera línea, administrada ya sea periférica o centralmente, si ni la adrenalina ni la noradrenalina está fácilmente disponible.

32. Sugerimos agregar vasopresina o valorar más las catecolaminas en niños con shock/choque séptico que requieren altas dosis de catecolaminas (recomendación débil, evidencia de baja calidad).

Observaciones: No se logró un consenso sobre el umbral óptimo para iniciar la vasopresina. Por lo tanto, esta decisión debe tomarse de acuerdo con la preferencia del médico individual.

Justificación: Se han estudiado los agonistas de los receptores de vasopresina (vasopresina o terlipresina) en tres ECA en niños (Tabla complementaria 12, Suplemento Digital 1, <http://links.lww.com/PCC/B139>). La vasopresina se comparó con la solución salina en un estudio en niños con shock/choque vasodilatador [229] y en un estudio de niños con enfermedad pulmonar grave [230]. La terlipresina se comparó con la atención habitual en niños con shock/choque séptico [231]. La tasa de mortalidad (RR, 1,14; IC 95%, 0,80-1,62) y los eventos isquémicos (RR, 1,56; IC 95%, 0,41-5,91) fueron mayores con la vasopresina / terlipresina. Hubo menos días sin vasoactivos con la vasopresina (mediana de 25,2 días en vasopresina [rango intercuartil (RIC) 0,0-28,3], mediana de 27,5 días en control [RIC, 23,1-28,9]). En seis ECA en adultos, la terapia de reemplazo renal se requirió con menos frecuencia con vasopresina (RR, 0,74; IC 95%, 0,51–1,08) [232]. Al sopesar el beneficio de evitar la terapia



Traducción: Pilar Arias¹, Daniela de Souza¹, Jaime Fernández-Sarmiento¹, Gustavo Gonzalez¹, Juan Camilo Jaramillo-Bustamante², Manuel Munaico¹, Roberto Jabornisky¹

¹Comité de Sepsis SLACIP

²Universidad de Antioquía

de reemplazo renal contra el daño potencial de los eventos isquémicos y la diferencia no significativa en la mortalidad, sugerimos que se pueda agregar vasopresina o que las catecolaminas se puedan ajustar aún más en niños con altas dosis de catecolaminas.

33. No pudimos emitir una recomendación sobre la adición de un inodilatador en niños con shock/choque séptico y disfunción cardíaca a pesar de otros agentes vasoactivos.

Sin embargo, en nuestra práctica, a veces utilizamos inodilatadores en niños con shock/choque séptico y evidencia de hipoperfusión persistente y disfunción cardíaca a pesar de otros agentes vasoactivos.

Justificación: No hay ECA sobre los inodilatadores (incluidos milrinona, dobutamina o levosimendán) en niños con shock/choque séptico con hipoperfusión persistente y disfunción cardíaca. Un informe de dos niños describió una mejora en el gasto cardíaco con la adición de inodilatadores [233]. Una serie de casos de 10 niños con shock/choque séptico meningocócico tratados con milrinona describió una mejora del gradiente de la temperatura central a la periférica, con presión arterial estable y sin cambios en la acidosis [234]. Estos datos no fueron suficientes para formular una recomendación.

Sin embargo, en nuestra práctica, el 77% de los miembros del panel informaron que al menos a veces usaban inodilatadores en niños con shock/choque séptico que tenían evidencia de hipoperfusión persistente y disfunción cardíaca a pesar de otros agentes vasoactivos, típicamente en una UCIP con monitorización hemodinámica avanzada disponible.

Ventilación

34. No pudimos emitir una recomendación sobre si intubar a los niños con shock/choque séptico resistente a catecolaminas resistente a los fluidos. Sin embargo, en nuestra práctica, habitualmente intubamos a niños con shock/choque séptico resistente a catecolaminas resistente al líquido sin insuficiencia respiratoria.



Traducción: Pilar Arias¹, Daniela de Souza¹, Jaime Fernández-Sarmiento¹, Gustavo Gonzalez¹, Juan Camilo Jaramillo-Bustamante², Manuel Munaico¹, Roberto Jabornisky¹

¹Comité de Sepsis SLACIP

²Universidad de Antioquía

Justificación: No hay ECA y / o estudios observacionales de niños que reciben intubación temprana para shock/choque refractario sin insuficiencia respiratoria en comparación con intubación tardía o sin intubación para la misma condición, ni hay evidencia indirecta adecuada para justificar una recomendación formal.

Sin embargo, se entiende bien que una alta demanda metabólica del shock/choque refractario típicamente indicado por la acidemia láctica progresiva y la disfunción del órgano terminal puede mitigarse, al menos en parte, mediante ventilación mecánica invasiva temprana incluso sin síntomas clínicos de edema pulmonar agudo o insuficiencia respiratoria [235–237].

Además, los hallazgos de la radiografía de tórax pueden "retrasarse" con respecto al deterioro clínico [238, 239] de modo que los pacientes con shock/choque refractario y una radiografía de tórax "negativa" aún pueden progresar hacia un SDRA más evidente. La ecografía pulmonar puede proporcionar una herramienta alternativa a la radiografía de tórax para detectar la patología pulmonar, pero su utilidad para identificar qué pacientes con sepsis pueden beneficiarse de la ventilación mecánica temprana aún no está clara [240–243]. Por estas razones, el 48% de los miembros del panel a menudo o siempre y el 35% a veces intuban a los niños con shock/choque séptico resistente a catecolaminas resistente al líquido incluso en ausencia de insuficiencia respiratoria clara, mientras que el 17% rara vez o nunca lo hacen. Cabe destacar que cuando se intuba al paciente, se debe tener en cuenta la precaución de evitar empeorar la hipotensión o precipitar el paro cardíaco, ya que los medicamentos utilizados para inducir la anestesia en el momento de la intubación traqueal, junto con la conversión de la respiración espontánea al uso de ventilación con presión positiva, pueden provocar un deterioro transitorio en la hemodinamia del paciente.

El panel reconoce que en algunos entornos, la ventilación mecánica invasiva puede no estar disponible o no es factible, o incluso puede ser perjudicial. En estos casos, el transporte del paciente a un nivel superior de atención puede salvarle la vida.



Traducción: Pilar Arias¹, Daniela de Souza¹, Jaime Fernández-Sarmiento¹, Gustavo Gonzalez¹, Juan Camilo Jaramillo-Bustamante², Manuel Munaico¹, Roberto Jabornisky¹

¹Comité de Sepsis SLACIP

²Universidad de Antioquia

35. *Sugerimos no usar etomidato cuando se intuban niños con shock/choque séptico u otra disfunción orgánica asociada a sepsis (recomendación débil, evidencia de baja calidad).*

Justificación: El etomidato es un agente anestésico intravenoso de acción corta que se ha utilizado para inducir anestesia y sedación para la intubación traqueal en pacientes con hemodinámica inestable. Sin embargo, las preocupaciones con respecto al efecto del medicamento sobre la función suprarrenal se han planteado en estudios en adultos.

No existen ECA en niños en estado crítico con o sin sepsis que comparen etomidato con otro régimen de anestesia/sedante.

Dos estudios observacionales incluyeron niños. Un estudio de 1984 [244] incluyó adultos y niños con lesiones agudas (44 intubados con etomidato versus 90 intubados con una benzodiacepina y un opioide). Un estudio más reciente [245] incluyó niños con sepsis meningocócica o shock/choque séptico con 23 intubados con etomidato en comparación con 37 intubados con cualquier otra combinación de sedantes. Aunque se debe tener precaución dado el pequeño tamaño de la muestra, cada uno de estos estudios informó una mayor mortalidad después del uso de etomidato (OR agrupado, 4.51; IC 95%, 1.82–11.16) (Tabla complementaria 13, Suplemento Digital 1, <http://links.lww.com/PCC/B139>). Además, den Brinker et al. [245] informaron una asociación significativa de etomidato con insuficiencia suprarrenal, con una disminución de las relaciones de cortisol a hormona adrenocorticotrofina (ACTH) en un 83% después de la exposición al etomidato. Se dispone de evidencia indirecta de cuatro ECA en adultos [246–249]. En el mayor de estos ensayos, Jabre y cols [249] compararon 234 adultos en estado crítico intubados con etomidato con 235 intubados con un régimen de medicación alternativa y encontraron una mayor insuficiencia suprarrenal en el grupo de etomidato (OR, 1.79; IC 95%, 1.37–2.36). Las probabilidades agrupadas de los cuatro estudios de adultos fueron de 1.89 (IC 95%, 1.47–2.44) y todos los estudios sugieren un riesgo significativamente mayor de insuficiencia suprarrenal después de la administración de etomidato. Es importante destacar que este efecto se observó incluso después de una dosis de etomidato. Desafortunadamente, no hay evidencia concluyente para



Traducción: Pilar Arias¹, Daniela de Souza¹, Jaime Fernández-Sarmiento¹, Gustavo Gonzalez¹, Juan Camilo Jaramillo-Bustamante², Manuel Munaico¹, Roberto Jabornisky¹

¹Comité de Sepsis SLACIP

²Universidad de Antioquia

recomendar un agente óptimo de inducción alternativo al etomidato, aunque la ketamina y el fentanilo están disponibles de manera rutinaria y pueden ofrecer perfiles hemodinámicos favorables en el contexto del shock/choque.

36. Sugerimos un ensayo de ventilación mecánica no invasiva (sobre ventilación mecánica invasiva) en niños con SDRA pediátrico inducido por sepsis (SDRAP o PARDS) sin una indicación clara de intubación y que responden a la reanimación inicial (recomendación débil, muy baja calidad de evidencia).

Observaciones: cuando se inicia una ventilación mecánica no invasiva, los médicos deben reevaluar cuidadosa y frecuentemente la condición del paciente.

Justificación: la ventilación mecánica no invasiva con ventilación con presión positiva continua en la vía aérea o ventilación con presión positiva en la vía aérea a dos niveles puede permitir una disminución de la respiración y una mejor oxigenación frente a los PARDS inducidos por sepsis. Por lo tanto, es posible evitar la intubación en pacientes con sepsis que se identifican temprano con fisiología de PARDS leve y sin evidencia de disfunción avanzada del órgano terminal. Sin embargo, ningún ECA en niños críticos o en niños con PARDS inducido por sepsis compara el efecto de la ventilación no invasiva con la ventilación mecánica invasiva en los resultados clínicos. Los estudios de observación han probado si la ventilación mecánica no invasiva podría mitigar la necesidad de ventilación mecánica invasiva, pero ninguno se centró específicamente en los niños con sepsis [250-256]. Realizamos un metanálisis de tres estudios observacionales que evaluaron la asociación de la ventilación mecánica no invasiva con la mortalidad en una población general de la UCIP [252, 254, 257]. Utilizando estimaciones no ajustadas agrupadas a partir de los datos de los tres estudios, encontramos que la ventilación no invasiva se asocia con una disminución del riesgo de muerte (RR, 0,21; IC del 95%, 0,09 a 0,47) (Figura complementaria 5, Suplemento Digital 1, <http://links.lww.com/PCC/B139>). Un ECA adicional en niños inmunocomprometidos con disfunción respiratoria aguda no encontró que la ventilación no invasiva temprana redujera la intubación en comparación con la atención estándar, pero el ensayo fue pequeño (42 participantes) debido a un bajo consentimiento y a un



Traducción: Pilar Arias¹, Daniela de Souza¹, Jaime Fernández-Sarmiento¹, Gustavo Gonzalez¹, Juan Camilo Jaramillo-Bustamante², Manuel Munaico¹, Roberto Jabornisky¹

¹Comité de Sepsis SLACIP

²Universidad de Antioquía

reclutamiento general lento y no está clara la relevancia directa de la misma sobre los niños con PARDS inducido por sepsis que no tienen una clara indicación de intubación y que están respondiendo a la reanimación inicial [258]. Por lo tanto, es razonable intentar la ventilación mecánica no invasiva en niños con PARDS inducido por sepsis que no tienen una indicación clara de intubación. Sin embargo, la ventilación no invasiva debe reservarse para los niños con sepsis que responden a la reanimación inicial, que no tienen evidencia de disfunción de órganos continua o empeorada, y en quienes se puede garantizar un monitoreo cercano y una reevaluación frecuente [253, 255, 259].

Esta recomendación para niños con PARDS inducido por sepsis se alinea con las pautas de la Conferencia de Consenso de Ventilación Mecánica Pediátrica de 2015 (CCVMP o PEMVECC -Pediatric Mechanical Ventilation Consensus Conference-) (260) y PALICC [260] [261].

37. Sugerimos utilizar una presión positiva alta al final de la espiración (PPFE/PEEP) en niños con PARDS inducido por sepsis (recomendación débil, evidencia de muy baja calidad).

Observaciones: El nivel exacto de PEEP alta no se ha probado ni determinado en pacientes con PARDS. Algunos ECA y estudios observacionales en PARDS han utilizado y recomendado el uso de la red de PEEP de la red ARDS a la red FIO₂, aunque los efectos hemodinámicos adversos de la PEEP alta pueden ser más prominentes en niños con shock séptico.

Justificación: PEEP ayuda a prevenir el colapso alveolar, restablecer el volumen pulmonar al final de la espiración y mejorar las presiones medias de las vías respiratorias, todo lo cual ayuda a mejorar la oxigenación adecuada en pacientes con PARDS y minimizar el uso innecesario de FIO₂ alto. Los pacientes adultos con ARDS se han tratado con éxito con la aplicación juiciosa y estricta de una cuadrícula PEEP / FIO₂, implementada inicialmente en un ensayo de la red ARDS [262]. Esta cuadrícula se ha aplicado en niños con SDRAP/PARDS inscritos en ECA [263], pero no se ha determinado ni validado una cuadrícula PEEP/FIO₂ específica para niños. En 2017, un estudio observacional multicéntrico realizado por la Collaborative Pediatric Critical Care Research Network informó que los médicos pediátricos de cuidados críticos limitan casi de



Traducción: Pilar Arias¹, Daniela de Souza¹, Jaime Fernández-Sarmiento¹, Gustavo Gonzalez¹, Juan Camilo Jaramillo-Bustamante², Manuel Munaico¹, Roberto Jabornisky¹

¹Comité de Sepsis SLACIP

²Universidad de Antioquía

manera uniforme la PEEP a 10 cm H₂O, independientemente de la oxigenación y FIO₂ [264]. Esto contrasta con las recomendaciones de PEMVECC [261] y PALICC [24] para el uso de PEEP en exceso de 15 cm H₂O para pacientes con PARDS grave. Nuestro panel revisó varios estudios observacionales de pacientes con PARDS, todos publicados desde 2007, cada uno con un 12-30% de PARDS inducido por sepsis [264–276]. El más grande, un estudio multicéntrico realizado por Khemani y cols [276], evaluaron a 1134 pacientes PARDS de los cuales el 26% fueron manejados con PEEP más baja en relación con el protocolo de la ARDSnet y experimentaron una mayor mortalidad que aquellos manejados de acuerdo con una estrategia PEEP más alta según lo recomendado por la tabla PEEP/FIO₂ de ARDS net (Suplementario Tabla 14, Suplemento Digital 1, <http://links.lww.com/PCC/B139>). Después del ajuste por comorbilidades relevantes, los pacientes pediátricos manejados con una estrategia de PEEP igual o superior a la recomendada por la tabla de PEEP/FIO₂ baja de ARDSnet tuvieron una menor probabilidad de muerte en comparación con los niños manejados con PEEP más baja que la recomendada por la tabla de PEEP / Fio₂ baja de ARDS net (OR ajustado, 0,50; IC 95%, 0,31–0,81).

El panel concluyó que los niveles de PEEP mayores de 10 cm H₂O pueden ser necesarios con hipoxemia progresiva, con la cantidad precisa de PEEP "alta" cuidadosamente ajustada para cada individuo mientras se atiende a los posibles efectos hemodinámicos adversos del aumento de la presión intratorácica en niños con shock/choque séptico. Por lo tanto, aunque el enfoque óptimo para establecer la PEEP aún no se ha determinado en niños con SDRAP/PARDS, aumentar razonablemente la PEEP para los niños con SDRAP/PARDS inducido por sepsis que requieren FIO₂ superior al 60% y / o exhiben hipoxemia continua es razonable, en lugar de continuar manejando niños con una estrategia de PEEP baja o PEEP moderada de menos de o igual a 10 cm H₂O.

38. No podemos sugerir “a favor” o “en contra” del uso de maniobras de reclutamiento en niños con SDRAP/PARDS inducido por sepsis e hipoxemia refractaria.

Observaciones: Si se considera una maniobra de reclutamiento, se prefiere el uso de una maniobra de titulación de PEEP gradual, incremental y gradual sobre



Traducción: Pilar Arias¹, Daniela de Souza¹, Jaime Fernández-Sarmiento¹, Gustavo Gonzalez¹, Juan Camilo Jaramillo-Bustamante², Manuel Munaico¹, Roberto Jabornisky¹

¹Comité de Sepsis SLACIP

²Universidad de Antioquía

las técnicas de inflación sostenida que no se han optimizado mediante pruebas directas en pacientes con PARDS. Todos los pacientes con PARDS deben ser monitoreados cuidadosamente para determinar la tolerancia de la maniobra.

Justificación: el ARDS se caracteriza por disminución de la distensibilidad pulmonar, riesgo de atelectasia y aumento de la derivación intrapulmonar. Las maniobras de reclutamiento se han utilizado en niños y adultos temporalmente para aumentar la presión transpulmonar para reclutar unidades pulmonares con el objetivo de mejorar tanto la oxigenación como la ventilación.

La mayoría de las maniobras de reclutamiento incluyen una inflación sostenida o una metodología de valoración de PEEP incremental o decremental gradual. Sin embargo, muchos médicos e investigadores siguen preocupados porque no se ha determinado la estrategia óptima para el reclutamiento pulmonar y la implementación nociva de las maniobras de reclutamiento puede dar lugar a un compromiso hemodinámico [277], hipercarbia [278] y/o lesión pulmonar inducida por el ventilador [279]. El PEMVECC no recomendó el uso de maniobras de reclutamiento en niños, citando una falta general de evidencia en esta área [261]. Por el contrario, el PALICC 2015 proporcionó una recomendación débil a favor de las maniobras de reclutamiento con la priorización de un método de PEEP gradual y gradual gradual [24].

Dos estudios observacionales son potencialmente informativos sobre el uso de maniobras de reclutamiento en niños con SDRAP/PARDS inducido por sepsis [267, 268]. (Tabla complementaria 15, Suplemento Digital 1, <http://links.lww.com/PCC/B139>) Primero, Boriosi y cols [280] inscribieron 21 niños con lesión pulmonar, de los cuales el 66% tenía sepsis, y utilizaron maniobras de reclutamiento de PEEP incrementales. Los pacientes experimentaron una mejor oxigenación medida por la relación P_{aO_2} a FIO_2 (Pa/FIO_2) y el gradiente de oxígeno alveolar a arterial durante las 4 hs posteriores al reclutamiento. En segundo lugar, Duff y cols [281] inscribieron 32 niños y utilizaron la técnica de inflación sostenida, que también resultó en una mejor oxigenación durante las siguientes 6 h. Sin embargo, ninguno de los estudios probó la asociación de las maniobras de reclutamiento con los resultados clínicos, como los días de ventilación o la mortalidad.



Traducción: Pilar Arias¹, Daniela de Souza¹, Jaime Fernández-Sarmiento¹, Gustavo Gonzalez¹, Juan Camilo Jaramillo-Bustamante², Manuel Munaico¹, Roberto Jabornisky¹

¹Comité de Sepsis SLACIP

²Universidad de Antioquía

En consecuencia, a pesar del potencial de beneficio para algunos pacientes, junto con la posibilidad de daño [282, 283], los datos insuficientes no nos permiten recomendar ni a favor ni en contra de las maniobras de reclutamiento en pacientes con SDRA inducido por sepsis en este momento.

39. Sugerimos un ensayo o intento de posición prona en niños con sepsis y PARDS grave (recomendación débil, evidencia de baja calidad).

Observaciones: Los ensayos de investigación en adultos con SDRA y niños con PARDS han enfatizado se el uso de la posición prona durante al menos 12 h por día, según lo tolerado.

Justificación: la posición prona mejora casi uniformemente la oxigenación en adultos con ARDS y niños con PARDS. Aunque los mecanismos exactos continúan siendo aclarados, se ha demostrado que la posición prona recluta áreas de pulmón colapsado y des-reclutado con una mejora en la elastancia resultante, disminución en el estrés y la tensión pulmonar y una capacidad residual funcional mejorada [284]. Dado que se cree que la perfusión pulmonar es consistente tanto en sentido dorsal como ventral, se puede lograr una mejora en la aireación pulmonar con una perfusión continua, reduciendo así el desajuste ventilación-perfusión [285]. Los ECA más recientes en adultos apoyan el uso de la posición prona como una estrategia de manejo que puede salvar vidas (Tabla complementaria 16, Suplemento Digital 1, <http://links.lww.com/PCC/B139>), especialmente en aquellos que cumplen con los criterios severos de ARDS (es decir, Pa/FIO₂ <150 mm Hg) [286]. Este beneficio se observa particularmente en pacientes que están posicionados por períodos prolongados de tiempo, más comúnmente reportados como 12-20 h por día. Dos ECA pediátricos probaron el uso de la posición prona en pacientes con PARDS [263, 287]. Los análisis agrupados de estos dos estudios arrojaron un RR de 0,99 (IC del 95%, 0,36–2,69) para la mortalidad en el posición prona en comparación con el posicionamiento supino para esta población de pacientes (Tabla suplementaria 16 y Figura complementaria 6, Suplemento Digital 1, <http://links.lww.com/PCC/B139>). Es importante destacar que no se informaron eventos adversos graves en estos ensayos, aunque la metodología de la posición prona



Traducción: Pilar Arias¹, Daniela de Souza¹, Jaime Fernández-Sarmiento¹, Gustavo Gonzalez¹, Juan Camilo Jaramillo-Bustamante², Manuel Munaico¹, Roberto Jabornisky¹

¹Comité de Sepsis SLACIP

²Universidad de Antioquía

se protocolizó en cada uno con especial atención para evitar la extubación endotraqueal accidental y la lesión por presión. PALICC [24] no recomendó el uso rutinario de la posición prona en pacientes con PARDS, pero sugirió su consideración en los PARDS severos. El panel señaló que los Institutos Nacionales de Salud aprobaron y financiaron un ECA internacional de posicionamiento propenso en SDRAP/PARDS graves (identificador ClinicalTrials.gov NCT02902055).

40. Recomendamos “en contra” del uso rutinario de óxido nítrico inhalado (ONi) en todos los niños con PARDS inducido por sepsis (recomendación fuerte, evidencia de baja calidad).

41. Sugerimos usar ONi como terapia de rescate en niños con PARDS inducido por sepsis e hipoxemia refractaria después de que se hayan optimizado otras estrategias de oxigenación (recomendación débil, calidad de evidencia moderada).

Justificación: El mecanismo presuntivo de PARDS inducido por sepsis implica lesión epitelial alveolar, lesión endotelial vascular y activación de cascadas inflamatorias, de fibrosis y de coagulación.

Como tal, el PARDS no es una enfermedad donde el proceso principal es la hipertensión arterial pulmonar, la cual a su vez es el objetivo terapéutico de la terapia con ONi. Por ello que no se recomienda su uso rutinario en niños con PARDS asociado a sepsis. Sin embargo, muchos pacientes con PARDS tienen comorbilidades que incluyen riesgo de hipertensión pulmonar (por ej., enfermedad pulmonar crónica después del prematuro, enfermedad cardíaca congénita después de reparación o cirugía paliativa) o características clínicas, como acidemia e hipoxemia que aumentan las presiones arteriales pulmonares. Por lo tanto, la terapia con ONi puede considerarse en niños con hipertensión pulmonar documentada o disfunción ventricular derecha grave [239, 288]. Dicho uso de ONi en la sepsis debe equilibrarse con su falta de disponibilidad o alto costo en muchas áreas del mundo y, una vez establecido, el uso de ONi conlleva una posible consideración de seguridad del paciente, ya que la interrupción



Traducción: Pilar Arias¹, Daniela de Souza¹, Jaime Fernández-Sarmiento¹, Gustavo Gonzalez¹, Juan Camilo Jaramillo-Bustamante², Manuel Munaico¹, Roberto Jabornisky¹

¹Comité de Sepsis SLACIP

²Universidad de Antioquía

inadvertida y abrupta de la terapia puede resultar en un crisis hipertensiva pulmonar de rebote rápida y potencialmente mortal.

Varios ECA pequeños [289–291] y estudios observacionales han descrito una mejora significativa en la oxigenación después de la terapia con ONi [292]. Muchos, pero no todos, de estos estudios incluyen pacientes con sepsis [290, 291, 293–296], y pocos analizan resultados clínicamente relevantes a más largo plazo, como la mortalidad. Una revisión Cochrane de 2016 no indicó beneficios de mortalidad por la administración de ONi (RR, 0,78; IC del 95%, 0,51–1,18) en tres ECA [297]. Nuestro análisis de dos estudios observacionales recientes, uno realizado en niños con ECMO y otro en niños con PARDS grave, respectivamente, sugiere un posible aumento del riesgo de mortalidad [294, 296], mientras que un ECA de 55 pacientes con PARDS indicó una mejoría en la duración de la ventilación mecánica en PARDS sobrevivientes [291] (Tabla complementaria 17 y Figura complementaria 7, Suplemento Digital 1, <http://links.lww.com/PCC/B139>). Tomados en conjunto, estos datos no respaldan el uso "rutinario" de iNO en todos los niños con PARDS inducido por sepsis, pero aumentan el potencial de beneficio como terapia de rescate de emergencia para PARDS severos inducidos por sepsis con hipoxemia refractaria después de que se hayan optimizado otras estrategias de oxigenación. El uso de rescate de emergencia de ONi puede dar tiempo para obtener beneficios de otras terapias, como el reclutamiento pulmonar, o proporcionar un puente para ECMO u otra intervención. Sin embargo, cuando se utiliza ONi, estamos de acuerdo con la recomendación de PALICC de que "la evaluación del beneficio debe realizarse de manera rápida y en serie para minimizar la toxicidad y eliminar el uso continuo sin efecto establecido" [24].

Estas recomendaciones se alinean con las pautas de 2004 para el uso de la terapia ONi en neonatos y niños emitidas por la Sociedad Europea de Cuidados Intensivos Pediátricos y Neonatales [288], pautas PALICC [24] y una revisión Cochrane 2017 [292] como ningún cambio relevante en Hay evidencia disponible.

42. No pudimos emitir una recomendación para usar ventilación de alta frecuencia oscilatoria (VAFO o HFOV) versus ventilación



Traducción: Pilar Arias¹, Daniela de Souza¹, Jaime Fernández-Sarmiento¹, Gustavo Gonzalez¹, Juan Camilo Jaramillo-Bustamante², Manuel Munaico¹, Roberto Jabornisky¹

¹Comité de Sepsis SLACIP

²Universidad de Antioquía

convencional en niños con PARDS inducido por sepsis. Sin embargo, en nuestra práctica, no hay preferencia para usar o no el VAFO en pacientes con PARDS grave e hipoxia refractaria.

Justificación: la VAFO proporciona una presión media sostenida en las vías respiratorias con respiraciones oscilatorias superpuestas de alta frecuencia, tipo pendelluft, que pueden mejorar la oxigenación en pacientes con enfermedad pulmonar moderada a severa mientras minimizan el barotrauma, el volutrauma y el atelectrauma.

Sin embargo, el momento más eficaz de aplicación, los entornos óptimos y la población ideal de pacientes con probabilidades de beneficiarse no se han establecido bien. La VAFO puede ser difícil de aplicar de manera efectiva en centros con poca experiencia y no está disponible universalmente. A pesar de estas limitaciones prácticas, tanto PALICC [24] como PEMVECC [261] respaldaron el uso preventivo de VAFO como una terapia de tipo alternativa en pacientes con ARDS grave. En nuestro panel, los médicos que usan versus aquellos que no usan VAFO en pacientes con PARDS grave e hipoxia refractaria se distribuyeron de manera casi uniforme.

La aplicación de VAFO en pacientes adultos con SDRA ha arrojado resultados preocupantes debido a una mortalidad potencialmente mayor observada en el ECA de OSCILATO adulto [298] y un resultado neutral en el ECA de OSCAR adulto [299]. Los datos pediátricos incluyen dos estudios observacionales con un grupo de control que no es VAFO y tres ensayos aleatorios. En los dos estudios observacionales, la oxigenación mejoró con VAFO en relación con la ventilación convencional, pero hubo una tendencia no significativa hacia una mayor mortalidad (Guo y cols [300]: 34,6% frente a 22,7%; OR ajustado, 2,74; IC 95%, 0,52–14,6 y Bateman y cols [301]: 25% frente a 17%; OR ajustado, 1,28; IC 95%, 0,92–1,79). Sin embargo, entre los tres ECA pequeños, se observó una tendencia hacia una reducción de la mortalidad en aquellos manejados con VAFO (RR agrupado, 0,77; IC del 95%, 0,43-1,36) [302-304]. Un gran ECA internacional, multicéntrico, de VAFO en comparación con la ventilación mecánica convencional en pacientes con PARDS grave, incluidos niños con y



Traducción: Pilar Arias¹, Daniela de Souza¹, Jaime Fernández-Sarmiento¹, Gustavo Gonzalez¹, Juan Camilo Jaramillo-Bustamante², Manuel Munaico¹, Roberto Jabornisky¹

¹Comité de Sepsis SLACIP

²Universidad de Antioquía

sin sepsis, está en marcha y buscará abordar muchos de estos problemas (www.clinicaltrials.gov/NCT02902055).

43. Sugerimos utilizar el bloqueo neuromuscular en niños con sepsis y PARDS grave (recomendación débil, evidencia de muy baja calidad).

Observaciones: Hasta la fecha, no se ha determinado la duración exacta del bloqueo neuromuscular en pacientes con SDRAP/PARDS grave. La mayoría de los datos de ECA para adultos y los datos de observación pediátrica respaldan el tratamiento durante 24 a 48 h después del inicio del ARDS.

Justificación: la evidencia indirecta de tres ECA de adultos [305-307] encontró que el uso temprano de agentes bloqueantes neuromusculares (ABNM) hasta 48 h en adultos con ARDS grave (definido como una relación P/F menor de 150 mm Hg), mejoró la supervivencia a los 90 días y acortó la duración de la ventilación mecánica sin aumentar la debilidad muscular.

En un ECA doble ciego multicéntrico [307], 340 pacientes con ARDS severo temprano, que cumplían con los criterios dentro de las 48 h, fueron aleatorizados para recibir besilato de cisatracurio o placebo una vez sedados adecuadamente. Después del ajuste de la línea de base Pa/FiO₂, la presión de meseta y del Score Fisiológico Agudo Simplificado, el grupo de cisatracurio tenía un RR de muerte a los 90 días de 0,68 (IC del 95%, 0,48 a 0,98) en comparación con el grupo de placebo. El uso temprano de ABNM también se asoció con una disminución de la disfunción del sistema de órganos, menos fugas de aire y una disminución de la respuesta proinflamatoria [308]. Estos hallazgos se mantuvieron consistentes cuando se combinaron con estudios anteriores más pequeños del mismo grupo de investigadores en un metanálisis. Sin embargo, el ensayo ROSE más reciente del bloqueo neuromuscular temprano en adultos con ARDS moderado a severo se detuvo por futilidad en el segundo análisis intermedio (inscripción de 1006 pacientes) con una diferencia de mortalidad de 90 días de 42.5% en el grupo de intervención versus 42.8% en el grupo de control.

En este estudio, el grupo de intervención recibió cisatracurio continuo y sedación profunda durante 48 h en comparación con el grupo control que recibió objetivos



Traducción: Pilar Arias¹, Daniela de Souza¹, Jaime Fernández-Sarmiento¹, Gustavo Gonzalez¹, Juan Camilo Jaramillo-Bustamante², Manuel Munaico¹, Roberto Jabornisky¹

¹Comité de Sepsis SLACIP

²Universidad de Antioquía

de sedación más ligeros (Escala de agitación de Richmond de 0 a - 1). Ambos grupos recibieron ventilación con volumen tidal bajo con una estrategia de PEEP alta. En particular, solo el 13.8% de los pacientes inscritos en ROSE tenían sepsis no pulmonar como diagnóstico primario.

En pediatría, no hay datos prospectivos sobre el uso de NMBA en PARDS (con o sin sepsis), aunque hay un ensayo pediátrico en curso en los Países Bajos (ClinicalTrials.gov NCT02902055). En un gran estudio retrospectivo de 317 niños con PARDS, de los cuales el 23% experimentó PARDS inducido por sepsis [309], la mortalidad fue menor en aquellos niños tratados con bloqueo neuromuscular (8.8% frente a 17.7%). Sin embargo, la duración de la ventilación mecánica fue mayor en el grupo de tratamiento y no se evaluó la proporción de debilidad neuromuscular (Tabla complementaria 18, Suplemento Digital 1, <http://links.lww.com/PCC/B139>).

Corticosteroides

44. Sugerimos “en contra” del uso de hidrocortisona endovenosa para tratar a niños con shock/choque séptico si la reanimación con líquidos y la terapia con vasopresores pueden restaurar la estabilidad hemodinámica (recomendación débil, evidencia de baja calidad).

45. Sugerimos que se pueda usar o no usar hidrocortisona endovenosa si la adecuada reanimación con líquidos y la terapia con vasopresores no pueden restaurar la estabilidad hemodinámica (recomendación débil, evidencia de baja calidad).

Justificación: El papel potencial de la hidrocortisona endovenosa como terapia complementaria para el shock/choque séptico está respaldado por varios roles del cortisol en la homeostasis y la respuesta al estrés. Por ejemplo, el cortisol disminuye directamente la recaptación de noradrenalina [310], aumenta la sensibilidad del receptor beta-adrenérgico en el corazón y aumenta la disponibilidad de calcio en las células miocárdicas y del músculo liso vascular [311], promoviendo la contractilidad miocárdica y la vasoconstricción, respectivamente. El cortisol ayuda a inhibir la producción de prostaciclina y óxido nítrico endógeno, lo que resulta en un aumento del tono vascular [312], la



Traducción: Pilar Arias¹, Daniela de Souza¹, Jaime Fernández-Sarmiento¹, Gustavo Gonzalez¹, Juan Camilo Jaramillo-Bustamante², Manuel Munaico¹, Roberto Jabornisky¹

¹Comité de Sepsis SLACIP

²Universidad de Antioquía

modulación de la fuga capilar [313] y el aumento del receptor betaadrenérgico en el corazón [312]. Sin embargo, los posibles efectos secundarios adversos de la terapia con corticosteroides incluyen hiperglucemia [314, 315], debilidad neuromuscular difusa relacionada con el catabolismo (incluido el diafragma) [316, 317] e infecciones adquiridas en el hospital [318]. Estos efectos pueden ser subestimados en pacientes críticos pero pueden contribuir a peores resultados [319].

Al menos un ensayo intervencionista pediátrico [320] y varios adultos [321] que examinan los corticosteroides adyuvantes para el shock/choque séptico han concluido que esta clase de medicamentos acelera la resolución del shock/choque. De los cuatro ECA contemporáneos de alta calidad para adultos, dos informaron una reducción de la mortalidad y dos no [322-326]. Un metaanálisis reciente de 42 ECA, incluidos 9969 adultos y 225 niños con sepsis, encontró que los corticosteroides posiblemente provoquen una pequeña reducción en la mortalidad a corto plazo (RR, 0,93; IC del 95%, 0,84 a 1,03), mortalidad a largo plazo (0,94 ; IC del 95%, 0,89 a 1,00), resolución más rápida del shock/choque y tiempo de estadía más cortos, al tiempo que posiblemente también aumenta el riesgo de debilidad neuromuscular (RR, 1,21; IC del 95%, 1,01 a 1,52) [327]. A pesar de una recomendación débil para tratar la sepsis con hidrocortisona basada en los hallazgos observados en el metanálisis general [328], los estudios pediátricos incluyeron un pequeño número combinado de sujetos, informaron conclusiones inconsistentes, tuvieron limitaciones metodológicas y no demostraron una mortalidad general. reducción [320, 329–331] (Tabla complementaria 19, Suplemento Digital 1, <http://links.lww.com/PCC/B139>).

Los estudios observacionales de cohorte han informado daños o ningún beneficio con la hidrocortisona en niños con shock/choque séptico [5, 332–336]. Por ejemplo, un análisis retrospectivo de REsearching Sepsis severa y disfunción Orgánica en niños, un ensayo de perspectiva global de proteína C activada en sepsis pediátrica, no encontró diferencias en la mortalidad, la duración de la ventilación mecánica y el soporte vasoactivo-inotrópico, o la estadía en la UCIP entre 193 niños quienes recibieron y 284 que no recibieron corticosteroides abiertos [333]. A pesar del análisis post hoc, la edad, el sexo,



Traducción: Pilar Arias¹, Daniela de Souza¹, Jaime Fernández-Sarmiento¹, Gustavo Gonzalez¹, Juan Camilo Jaramillo-Bustamante², Manuel Munaico¹, Roberto Jabornisky¹

¹Comité de Sepsis SLACIP

²Universidad de Antioquía

los puntajes de riesgo pediátrico de mortalidad (PRISM) III, el número basal de órganos disfuncionales y los puntajes basales de la categoría de rendimiento general pediátrico no difirieron entre los grupos tratados con corticosteroides y los no tratados con corticosteroides.

Varios estudios pediátricos y en adultos han intentado utilizar concentraciones séricas de cortisol y/o cortisol estimuladas con cosintropina para identificar qué pacientes con shock/choque séptico pueden beneficiarse de la terapia con hidrocortisona, pero no se han identificado claramente los límites confiables.

Los desafíos se relacionan con la variabilidad en

- (1) el ensayo de cortisol en sí mismo;
- (2) metabolismo del cortisol (11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa) durante la sepsis;
- (3) concentraciones de globulina de unión a corticosteroides; y
- (4) múltiples factores de tejido (por ej., elastasa, compuestos antigluco corticoides) y celulares (por ej., receptor de gluco corticoides).

Por lo tanto, el uso de cortisol aleatorio o pruebas de estimulación para guiar la prescripción de corticosteroides en niños con shock/choque séptico no pueden ser recomendados en este momento. Sin embargo, para cualquier paciente con una preocupación clínica por insuficiencia suprarrenal primaria (p. ej., un paciente con hipoglucemia, hiponatremia y / o hipercalemia significativas e inexplicables), se debe realizar una prueba de estimulación con cosintropina en dosis altas.

La interpretación debe centrarse en la concentración basal de ACTH en suero (por encima de lo normal que indica insuficiencia suprarrenal primaria) y la concentración estimulada de cortisol en suero de 60 minutos ($<18 \mu\text{g} / \text{dL}$ que indica insuficiencia suprarrenal primaria) [337].

En resumen, actualmente no hay investigaciones de alta calidad que respalden o refuten el uso rutinario de corticosteroides adyuvantes para el shock/choque séptico pediátrico u otra disfunción orgánica asociada a sepsis. Al momento de esta publicación, un ECA está en progreso para examinar los riesgos y



Traducción: Pilar Arias¹, Daniela de Souza¹, Jaime Fernández-Sarmiento¹, Gustavo Gonzalez¹, Juan Camilo Jaramillo-Bustamante², Manuel Munaico¹, Roberto Jabornisky¹

¹Comité de Sepsis SLACIP

²Universidad de Antioquia

beneficios potenciales de la hidrocortisona adyuvante para el shock/choque séptico resistente a fluido y a vasoactivo-inotrópico en niños.

Sin embargo, esta incertidumbre no se aplica a los niños que presentan shock/choque séptico u otra disfunción orgánica asociada a la sepsis que también tienen exposición aguda o crónica a corticosteroides, trastornos del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal, hiperplasia suprarrenal congénita u otras endocrinopatías relacionadas con corticosteroides, o que han tenido recientemente han sido tratados con ketoconazol o etomidato, para quienes está indicada la prescripción de hidrocortisona en dosis de estrés, con o sin evaluación del eje suprarrenal [338].

Endocrino y metabólico

46. Recomendamos **“en contra”** de la terapia con insulina para mantener un objetivo de glucosa en sangre igual o inferior a 140 mg/dL (7.8 mmol / L) (recomendación fuerte, calidad de evidencia moderada).

47. No pudimos emitir una recomendación con respecto a qué rango de glucosa en sangre apuntar para niños con shock/choque séptico u otra disfunción orgánica asociada a sepsis. Sin embargo, en nuestra práctica, hubo consenso para alcanzar niveles de glucosa en sangre por debajo de 180 mg/dL (10 mmol/L) pero no hubo consenso sobre el límite inferior del rango objetivo.

Justificación: Aunque la hiperglucemia se ha asociado con malos resultados en numerosos estudios de niños y adultos en estado crítico, tres ECA prospectivos multicéntricos de control de glucosa a un rango objetivo bajo (incluidos 50–80, 70–100, 72–126, 80–110 mg / dL o 2.8–4.4, 3.9–5.6, 4.0–7.0, 4.4–6.1 mmol / L) no han demostrado beneficio clínico en niños [339–341] (Tabla suplementaria 20, Suplemento Digital 1, <http://links.lww.com/PCC/B139>). Un ECA de un solo centro mostró un beneficio de mortalidad sustancial, pero hubo una alta tasa de hipoglucemia grave y la cohorte de rango objetivo más alto tenía niveles de glucosa en sangre sustancialmente más altos que los utilizados en los otros ECA



Traducción: Pilar Arias¹, Daniela de Souza¹, Jaime Fernández-Sarmiento¹, Gustavo Gonzalez¹, Juan Camilo Jaramillo-Bustamante², Manuel Munaico¹, Roberto Jabornisky¹

¹Comité de Sepsis SLACIP

²Universidad de Antioquía

multicéntricos [342]. Un ensayo en el que participaron niños con lesiones por quemaduras, una población particular en las UCIP, no demostró ningún beneficio de mortalidad, pero encontró una reducción significativa en la morbilidad [343]. Notablemente, todos los ensayos clínicos incluyeron pacientes con sepsis, pero ninguno estuvo dirigido exclusivamente a esta entidad.

Los metanálisis de todos los ensayos prospectivos publicados en niños no mostraron beneficios clínicos en general, pero mostraron un riesgo sustancialmente mayor de hipoglucemia cuando se usa la terapia con insulina para mantener un objetivo de glucosa por debajo de 140 mg/dL (7,8 mmol/L) [344, 345]. Incluso los episodios breves de hipoglucemia grave durante el shock/choque séptico en los niños pueden ser un factor de riesgo para los malos resultados del desarrollo a largo plazo [346–349].

El tratamiento de la hiperglucemia cuando es mayor o igual a 180 mg/dL (≥ 10 mmol/L) puede ser una estrategia deseable teniendo en cuenta que la incidencia de hipoglucemia inducida por insulina en las cohortes pediátricas estudiadas con objetivos de 140-180 mg / dL (7.8-10.0 mmol / L) es extremadamente bajo. Sin embargo, no hay comparaciones directas entre el tratamiento con menos de 180 mg/dL (10.0 mmol / L) y ningún tratamiento. Por lo tanto, la evidencia no puede guiar definitivamente este objetivo terapéutico. Sin embargo, dado que las pautas para adultos recomiendan un límite superior de 180 mg/dL (10 mmol / L) y dada la falta de daño demostrado en los ensayos pediátricos con esos objetivos, el tratamiento de niños con shock séptico u otra disfunción orgánica asociada a la sepsis con insulina endovenosa con un objetivo de glucosa en sangre superior objetivo de 180 mg / dL (10 mmol / L) es razonable. El objetivo inferior, es decir, la concentración de glucosa por debajo de la cual se debe suspender la infusión de insulina, tampoco se ha estudiado específicamente, pero es razonable establecerlo en 140-150 mg / dL (7.8-8.3 mmol / L), según principios similares. En una encuesta a los miembros de nuestro panel, el 32.5% siempre o con frecuencia y el 17.5% a veces apuntan a niveles de glucosa entre 140 y 180 mg/dL. Independientemente del objetivo de glucosa, el objetivo principal durante la terapia con insulina debe ser evitar la hipoglucemia.

48. No pudimos emitir una recomendación sobre si apuntar a los niveles normales de calcio en sangre en niños con shock/choque



Traducción: Pilar Arias¹, Daniela de Souza¹, Jaime Fernández-Sarmiento¹, Gustavo Gonzalez¹, Juan Camilo Jaramillo-Bustamante², Manuel Munaico¹, Roberto Jabornisky¹

¹Comité de Sepsis SLACIP

²Universidad de Antioquía

séptico o disfunción orgánica asociada a sepsis. Sin embargo, en nuestra práctica, a menudo apuntamos a niveles normales de calcio para niños con shock/choque séptico que requieren soporte para infusión vasoactiva.

Justificación: el calcio tiene un papel esencial en casi todos los procesos celulares, incluida la contractilidad miocárdica y el tono vasomotor. Como tal, los niveles intracelulares y circulantes de calcio están estrechamente regulados. Durante el shock/choque séptico, los trastornos en la regulación del calcio ocurren con frecuencia en adultos y niños críticamente enfermos. Sin embargo, una revisión sistemática de la literatura para adultos no encontró evidencia para apoyar el tratamiento de la hipocalcemia de enfermedades críticas [350]. La suplementación de calcio en realidad puede empeorar la disfunción orgánica y se correlaciona con los resultados adversos en pacientes adultos en estado crítico que reciben NP [351].

Aunque se ha informado que la prevalencia de hipocalcemia en niños críticamente enfermos es de hasta el 75% y se asocia con disfunción orgánica [352], ningún estudio en niños con shock/choque séptico ha investigado el efecto de los suplementos de calcio para tratar la hipocalcemia.

Sin embargo, en nuestra práctica, el 65% de los miembros del panel siempre o con frecuencia y el 20% a veces se dirigen a los niveles normales de calcio con administración parenteral de calcio en niños con shock/choque séptico que requieren soporte de infusión vasoactiva.

Solo el 15% de los miembros del panel rara vez o nunca se dirigen a los niveles normales de calcio.

49. Sugerimos “en contra” del uso rutinario de levotiroxina en niños con shock/choque séptico y otras disfunciones orgánicas asociadas a sepsis en un estado eutiroideo enfermo (recomendación débil, evidencia de baja calidad).

Justificación: los niños en estado crítico, similares a los adultos, desarrollan concentraciones bajas de triyodotironina (T3) y tiroxina normal baja (T4) sin el aumento compensatorio de la hormona estimulante de la tiroides que es típica



Traducción: Pilar Arias¹, Daniela de Souza¹, Jaime Fernández-Sarmiento¹, Gustavo Gonzalez¹, Juan Camilo Jaramillo-Bustamante², Manuel Munaico¹, Roberto Jabornisky¹

¹Comité de Sepsis SLACIP

²Universidad de Antioquía

del estado de "eutiroides enfermo" o hipotiroxinemia de enfermedad no tiroidea [353] La disminución de T3 se debe tanto al aumento de la renovación de la hormona tiroidea como a la disminución de la yodación de T4 a T3, con la redirección del metabolismo de T4 hacia niveles más altos de T3 inversa biológicamente inactiva. La magnitud de la caída de T3 dentro de las primeras 24 h de enfermedad refleja la gravedad de la enfermedad [354]. Aunque tiene un beneficio teórico, pocos ensayos de reemplazo de hormona tiroidea se han llevado a cabo en niños críticos y ninguno en niños con sepsis. Dos ECA prospectivos en niños sometidos a cirugía cardíaca (sin sepsis) no mostraron diferencias en la mortalidad, los días vasoactivos o el tiempo de estadía en UCIP [355, 356]. Un estudio abierto en recién nacidos prematuros tampoco mostró diferencias en los resultados clínicos [357]. En conjunto, no hay datos directos para informar una recomendación para niños con sepsis, y no hay datos indirectos de otros niños críticamente enfermos para respaldar una recomendación para el uso rutinario de levotiroxina en niños con shock/choque séptico y otras disfunciones orgánicas asociadas a sepsis en un enfermo estado eutiroides.

50. Sugerimos la terapia antipirética o un enfoque permisivo para la fiebre en niños con shock/choque séptico u otra disfunción orgánica asociada a sepsis (recomendación débil, evidencia de calidad moderada).

Justificación: la fiebre es una respuesta fisiológica compleja asociada con la sepsis, y no está claro si la fiebre es una respuesta beneficiosa [358] o dañina [359] a la infección. Los beneficios potenciales incluyen la inhibición del crecimiento de algunos patógenos y el aumento de la producción de neutrófilos y la proliferación de linfocitos. Por el contrario, la fiebre se asocia con un aumento de la tasa metabólica (que puede tener o no efectos perjudiciales en pacientes con sepsis) y puede afectar algunos componentes de la función inmune. La fiebre también puede incomodar a los pacientes [360]. Por lo tanto, los supuestos beneficios de mantener la normotermia al tratar la fiebre no están claros.

No existe evidencia directa a favor o en contra del uso de antipiréticos en niños febriles con disfunción orgánica asociada a sepsis. Más bien, el panel tuvo que



Traducción: Pilar Arias¹, Daniela de Souza¹, Jaime Fernández-Sarmiento¹, Gustavo Gonzalez¹, Juan Camilo Jaramillo-Bustamante², Manuel Munaico¹, Roberto Jabornisky¹

¹Comité de Sepsis SLACIP

²Universidad de Antioquía

considerar los datos indirectos extrapolados de los estudios en adultos. Una revisión sistemática de pacientes adultos que estudió el uso de antipiréticos y métodos de enfriamiento físico incluyó ocho ECA (1507 pacientes) y ocho estudios observacionales (17.432 pacientes) [361]. Este estudio tuvo una mortalidad a los 28 días como resultado primario, con resultados adicionales de mortalidad temprana (es decir, muerte en o antes del día 14), frecuencia de adquisición de infección adquirida en el hospital, frecuencia de reversión de choque y cambios medios en la temperatura corporal, frecuencia cardíaca y ventilación minuto. No se observaron diferencias en la mortalidad a los 28 días. Los efectos sobre la mortalidad temprana difirieron entre los estudios aleatorizados (mortalidad reducida favorecida con terapia antipirética) y observacionales (mortalidad aumentada favorecida con terapia antipirética). Aunque la terapia antipirética disminuyó con éxito la temperatura corporal, no hubo efecto sobre la frecuencia cardíaca, la ventilación por minuto, la reversión del choque o la adquisición de infecciones nosocomiales.

Este estudio no evaluó las medidas de resultado de la comodidad del paciente. Según los datos disponibles, no podemos recomendar el enfoque óptimo para la fiebre en niños con sepsis. Sin embargo, es razonable proporcionar terapia antipirética para optimizar la comodidad del paciente, reducir la demanda metabólica en ciertos escenarios clínicos (por ejemplo, shock/choque refractario, hipertensión pulmonar) y reducir las temperaturas corporales extremas.

NUTRICIÓN

51. No pudimos emitir una recomendación con respecto a la alimentación enteral hipocalórica / trófica temprana, seguida de un aumento lento a la alimentación enteral completa versus la alimentación enteral completa temprana en niños con shock/choque séptico o disfunción orgánica sepsis asociada sin contraindicaciones para la alimentación enteral. Sin embargo, en nuestra práctica, es preferible comenzar la nutrición enteral temprana dentro de las 48 h posteriores al ingreso en niños con shock/choque séptico o disfunción orgánica asociada a sepsis que no tienen



Traducción: Pilar Arias¹, Daniela de Souza¹, Jaime Fernández-Sarmiento¹, Gustavo Gonzalez¹, Juan Camilo Jaramillo-Bustamante², Manuel Munaico¹, Roberto Jabornisky¹

¹Comité de Sepsis SLACIP

²Universidad de Antioquía

contraindicaciones para la nutrición enteral y aumentar la nutrición enteral de forma gradual hasta que se cumplan los objetivos nutricionales.

Justificación: Ningún estudio examina la estrategia de avance de la nutrición enteral en niños con shock/choque séptico u otra disfunción orgánica asociada a sepsis. La evidencia indirecta de un ECA pequeño en niños críticos examina la nutrición enteral temprana (6–24 h) versus tardía (> 24 h), respectivamente, en 57 y 52 niños [362]. La alimentación enteral temprana no tuvo ningún efecto sobre la duración de la estadía en la UCIP, pero se mostró una tendencia hacia una menor mortalidad en el grupo de alimentación temprana (30% en la alimentación temprana versus 48% en la alimentación tardía; $p = 0.07$). También hay evidencia indirecta del ensayo EDEN en adultos [363] en el que 200 pacientes fueron asignados al azar para recibir alimentación enteral trófica o completa durante los primeros 6 días. Este estudio no demostró diferencias en el número de días sin ventilador, mortalidad a los 60 días o complicaciones infecciosas, pero enteral trófica la alimentación se asoció con menos intolerancia gastrointestinal.

Debido a que ninguno de estos estudios fue concluyente ni estudió directamente a niños con shock/choque séptico u otra disfunción orgánica asociada a sepsis, el panel no pudo hacer ninguna recomendación basada en evidencia. Sin embargo, en niños críticamente enfermos, se ha demostrado que un enfoque gradual para aumentar la alimentación enteral reduce el tiempo necesario para alcanzar los objetivos nutricionales [364–367]. En nuestra práctica, el 60% de los miembros del panel siempre o con frecuencia comienzan la alimentación enteral temprana dentro de las 48 h posteriores al ingreso en niños con shock/choque séptico o disfunción orgánica asociada a sepsis que no tienen contraindicaciones para la nutrición enteral, el 20% lo realiza a veces, mientras que el 20% de los miembros del panel rara vez o nunca persigue esta práctica.

52. Sugerimos no suspender la alimentación enteral únicamente sobre la base de la administración de medicamentos vasoactivos-inotrópicos (recomendación débil, evidencia de baja calidad).



Traducción: Pilar Arias¹, Daniela de Souza¹, Jaime Fernández-Sarmiento¹, Gustavo Gonzalez¹, Juan Camilo Jaramillo-Bustamante², Manuel Munaico¹, Roberto Jabornisky¹

¹Comité de Sepsis SLACIP

²Universidad de Antioquía

Observaciones: La alimentación enteral no está contraindicada en niños con shock séptico después de una reanimación hemodinámica adecuada que ya no requieren dosis crecientes de agentes vasoactivos o en quienes ha comenzado el destete de los agentes vasoactivos.

Justificación: Revisamos la evidencia indirecta de tres estudios observacionales (dos retrospectivos y uno prospectivo) en poblaciones pediátricas postoperatorias / cardíacas.

Estos estudios informaron que la alimentación enteral se toleraba en pacientes con dosis no graduadas / destete de agentes vasoactivos sin mayores efectos adversos o complicaciones gastrointestinales [368-370]. En otro estudio de 339 niños críticos, no hubo asociación entre la alimentación enteral y el desarrollo de resultados gastrointestinales severos como vómitos, diarrea, distensión abdominal, sangrado, enterocolitis necrotizante o perforación [368]. Sin embargo, en el informe, la decisión de comenzar la nutrición enteral puede haber estado sesgada por la condición clínica del paciente. En un estudio retrospectivo de 52 niños críticos, el uso de medicamentos vasoactivos no se asoció con un aumento en la intolerancia alimentaria o complicaciones gastrointestinales [369]. En un estudio observacional prospectivo de niños críticamente enfermos que recibieron alimentación pospilórica, 44 de 65 pacientes (67,7%) con shock/choque y 284 de 461 pacientes (61,6%) sin shock/choque recibieron nutrición enteral en 48 h. Aunque las complicaciones gastrointestinales fueron más comunes en los niños ingresados con shock/choque, no se informó asociación entre la incidencia de complicaciones del tracto digestivo y la administración temprana (primeras 48 horas) o tardía de nutrición enteral pospilórica [370]. Con base en estos estudios que, si bien proporcionan evidencia indirecta, todos encontraron consistentemente que la alimentación enteral no estaba asociada con daños, recomendamos no retener la nutrición enteral únicamente porque se están utilizando medicamentos vasoactivos-inotrópicos. La evidencia actual apoya el inicio de la nutrición enteral en pacientes hemodinámicamente estables que ya no requieren reanimación con líquidos o dosis crecientes de agentes vasoactivos.



Traducción: Pilar Arias¹, Daniela de Souza¹, Jaime Fernández-Sarmiento¹, Gustavo Gonzalez¹, Juan Camilo Jaramillo-Bustamante², Manuel Munaico¹, Roberto Jabornisky¹

¹Comité de Sepsis SLACIP

²Universidad de Antioquía

53. Sugerimos la nutrición enteral como el método preferido de alimentación y que la nutrición parenteral (NP) se puede suspender en los primeros 7 días de ingreso en la UCIP en niños con shock/choque séptico u otra disfunción orgánica asociada a la sepsis (recomendación débil, calidad de evidencia moderada).

Justificación: No se han publicado estudios sobre este tema específico de nutrición en niños con shock/choque séptico u otra disfunción orgánica asociada a sepsis. Sin embargo, en una cohorte general de 1440 niños críticamente enfermos inscritos en el ECA multicéntrico internacional de NP pediátrica temprana versus tardía en enfermedad crítica [371], reteniendo la nutrición parenteral durante la primera semana en la UCIP cuando la nutrición enteral era inferior al 80% del objetivo prescrito fue clínicamente superior a proporcionar nutrición parental suplementaria dentro de las 24 h posteriores al ingreso [372]. Análisis secundarios del ensayo PEPaNIC mostró que la retención de PN también era beneficiosa en recién nacidos a término y niños que estaban desnutridos al ingreso [373, 374], aunque la retención de nutrición parenteral en recién nacidos a término también se asoció con un mayor riesgo de hipoglucemia severa [373]. Un seguimiento a largo plazo 2 años después de la admisión a la UCIP mostró que retener la nutrición parenteral durante 1 semana no afectó la supervivencia, la antropometría o el estado de salud, pero sí mejoró ciertos dominios del desarrollo neurocognitivo [375]. Aunque los resultados del ensayo PEPaNIC corroboraron los hallazgos de los ECA de adultos, el momento óptimo de nutrición parenteral en el niño crítico con sepsis aún no está claro [371, 376-378].

Nuestra recomendación se basa en un ensayo y, por lo tanto, la evidencia para retener la NP en los primeros 7 días de ingreso en la UCIP es de certeza moderada y debe explorarse más a fondo utilizando el tiempo pragmático para la PN en la primera semana, particularmente en pacientes con desnutrición severa y neonatos. .

54. Sugerimos “en contra” de la suplementación con emulsiones lipídicas especializadas en niños con shock/choque séptico u otra



Traducción: Pilar Arias¹, Daniela de Souza¹, Jaime Fernández-Sarmiento¹, Gustavo Gonzalez¹, Juan Camilo Jaramillo-Bustamante², Manuel Munaico¹, Roberto Jabornisky¹

¹Comité de Sepsis SLACIP

²Universidad de Antioquía

disfunción orgánica asociada a sepsis (recomendación débil, evidencia de muy baja calidad).

Justificación: en dos ECA que evaluaron fórmulas inmunomoduladoras, incluidas las emulsiones lipídicas, en niños críticamente enfermos, los resultados no fueron significativamente diferentes [379, 380]. Un ECA finalizó durante el análisis intermedio debido a un beneficio poco probable en el brazo de intervención [380]. En otro ECA pequeño, se investigó el uso de alimentación enteral suplementada con o sin ácidos grasos omega-3 en 120 niños críticos con sepsis [381].

Los análisis univariados mostraron una diferencia significativa en los mediadores inflamatorios y la reducción en el tiempo de estadía en UCIP, pero estos beneficios no fueron evidentes en los análisis multivariados. Tomados en conjunto, aunque prometedores, no hay suficientes pruebas disponibles para recomendar la suplementación rutinaria de emulsiones de lípidos especializados en sepsis pediátrica.

55. Sugerimos “en contra” de las mediciones de rutina de los volúmenes residuales gástricos (VRG) en niños con shock/choque séptico u otra disfunción orgánica asociada a sepsis (recomendación débil, evidencia de baja calidad).

Justificación: aunque la medición de rutina de VRG es una práctica relativamente común en las UCIP, no hay evidencia directa de sepsis pediátrica. En un estudio de cohorte observacional de dos centros de niños críticamente enfermos admitidos con una variedad de diagnósticos, un centro informó el uso rutinario de monitoreo de VRG mientras que el otro centro no practicó mediciones de VRG [382].

El centro que avanzó la nutrición enteral sin mediciones de rutina de VRG no tuvo un aumento en la incidencia de vómitos, neumonía adquirida por el ventilador o enterocolitis necrotizante en comparación con la otra UCIP (Tabla complementaria 21, Suplemento Digital 1, <http://links.lww.com/PCC/B139>).

Aunque es probable que algunos niños sean útiles para medir el VRG (por ejemplo, gastroparesia, onfalocele, gastrosquisis), no hay evidencia que



Traducción: Pilar Arias¹, Daniela de Souza¹, Jaime Fernández-Sarmiento¹, Gustavo Gonzalez¹, Juan Camilo Jaramillo-Bustamante², Manuel Munaico¹, Roberto Jabornisky¹

¹Comité de Sepsis SLACIP

²Universidad de Antioquía

respalde las mediciones de rutina en todos los pacientes en este momento y, si se mide, el VRG no es suficiente para diagnosticar la intolerancia a la EN.

56. Sugerimos administrar alimentos enterales a través de una sonda gástrica, en lugar de una sonda de alimentación transpilórica, a niños con shock/choque séptico u otra disfunción orgánica asociada a sepsis que no tengan contraindicaciones para la alimentación enteral (recomendación débil, evidencia de baja calidad).

Justificación: en tres ECA pequeños, se comparó la alimentación enteral gástrica versus transpilórica en niños con ventilación mecánica con una variedad de diagnósticos [383-385]. Los resultados informados incluyeron un logro calórico más bajo con la alimentación gástrica y el inicio retrasado de la alimentación enteral con la alimentación transpilórica [383, 384]. No se encontraron diferencias significativas en la incidencia de neumonía asociada al ventilador entre la alimentación gástrica y transpilórica [385]. Sobre la base de estos estudios, no existe evidencia clara de que la alimentación transpilórica sea beneficiosa y existe preocupación por posibles daños a través de la optimización tardía de la nutrición enteral.

Por lo tanto, sugerimos que la alimentación con una sonda gástrica es fisiológica y, según la evidencia actual, el método preferido para la nutrición enteral. La alimentación transpilórica puede considerarse en pacientes en los que la alimentación gástrica está contraindicada (por ej., de alto riesgo de aspiración) o no fue tolerada/avanzada, y como resultado, los objetivos nutricionales no se pudieron cumplir.

57. Sugerimos contra el uso rutinario de agentes proquinéticos para el tratamiento de la intolerancia alimentaria en niños con shock/choque séptico u otra disfunción orgánica asociada a sepsis (recomendación débil, evidencia de baja calidad).

Justificación: Los agentes proquinéticos, como la metoclopramida y la eritromicina, a menudo se usan en la UCIP en un esfuerzo por reducir la intolerancia alimentaria [386]. Se proporcionó evidencia indirecta para esta pregunta del único ensayo de control aleatorizado pediátrico, que fue una



Traducción: Pilar Arias¹, Daniela de Souza¹, Jaime Fernández-Sarmiento¹, Gustavo Gonzalez¹, Juan Camilo Jaramillo-Bustamante², Manuel Munaico¹, Roberto Jabornisky¹

¹Comité de Sepsis SLACIP

²Universidad de Antioquía

intervención combinada de zinc enteral, selenio, glutamina y metoclopramida endovenosa.

En niños críticos, esta intervención combinada no logró reducir el desarrollo de sepsis o la incidencia de infección adquirida en el hospital en niños inmunocompetentes, aunque la intervención que incluyó metoclopramida redujo la tasa de infección y sepsis adquirida en el hospital en niños inmunocomprometidos. Sin embargo, la aplicación de este estudio a niños que ya tienen sepsis no está clara. Los agentes proquinéticos tampoco están exentos de riesgos, ya que se han asociado con la prolongación del intervalo QT y las arritmias ventriculares [387-389].

Se necesita más investigación para determinar si los agentes procinéticos son beneficiosos en pacientes con sepsis, particularmente en niños inmunocomprometidos.

58. Sugerimos “en contra” del uso de selenio en niños con shock/choque séptico u otra disfunción orgánica asociada a sepsis (recomendación débil, evidencia de baja calidad).

Justificación: Aunque se han realizado investigaciones clínicas que examinan el uso de selenio entre los recién nacidos críticos y los adultos (Tabla suplementaria 22, Suplemento Digital 1, <http://links.lww.com/PCC/B139>), no hay datos sobre la suplementación de selenio como posible terapia complementaria para la sepsis pediátrica. El selenio desempeña un papel clave como cofactor de la glutatión peroxidasa, la iodotironina desiodinasa y la tiorredoxina [390]; en consecuencia, la deficiencia de selenio podría afectar el metabolismo tiroideo y la respuesta al estrés oxidativo durante una enfermedad crítica. Además, las bajas concentraciones de selenio en suero son comunes en enfermedades críticas [391, 392] e infección [393], y se han asociado con medidas de estrés oxidativo en neonatos [394] y adultos [395].

Una revisión sistemática de las investigaciones que examinan la suplementación de selenio en recién nacidos prematuros informó mejores resultados, incluida la reducción en la aparición de sepsis [396]. Del mismo modo, una revisión sistemática publicada y un metanálisis del efecto de la suplementación parenteral con selenio en pacientes adultos con sepsis gravemente críticos



Traducción: Pilar Arias¹, Daniela de Souza¹, Jaime Fernández-Sarmiento¹, Gustavo Gonzalez¹, Juan Camilo Jaramillo-Bustamante², Manuel Munaico¹, Roberto Jabornisky¹

¹Comité de Sepsis SLACIP

²Universidad de Antioquía

concluyeron que esta intervención redujo el riesgo de mortalidad [397], pero cuando el metanálisis se actualizó para incluir los resultados de ECA reciente, no hubo diferencias en la mortalidad en los tratados con o sin suplementos de selenio [50]. En un ensayo intervencionista que examinó el beneficio potencial de la administración de zinc, selenio, glutamina y metoclopramida a niños críticos, no hubo reducción en la medida de resultado primaria, es decir, el tiempo hasta el primer episodio de infección / sepsis nosocomial [380]. En base a la falta de ensayos intervencionistas que examinen la suplementación de selenio en el contexto de sepsis pediátrica y disfunción orgánica asociada a sepsis, sugerimos que no se use como una recomendación débil.

59. Sugerimos “en contra” del uso de suplementos de glutamina en niños con shock/choque séptico u otra disfunción orgánica asociada a sepsis (recomendación débil, evidencia de baja calidad).

Justificación: durante el estrés catabólico, el cuerpo humano no puede producir cantidades adecuadas de glutamina y, por lo tanto, su papel esencial como fuente de combustible para los enterocitos y las células inmunes disminuye. En las últimas 2 décadas, se han llevado a cabo varias investigaciones sobre la administración de glutamina sola y en varias combinaciones con otros suplementos nutricionales en poblaciones en estado crítico [380, 398–404], incluidas aquellas con sepsis [399, 405–407]. Los estudios contemporáneos no han encontrado glutamina en ninguna forma (enteral o parenteral) y / o en combinación con otros elementos nutricionales para mejorar significativamente la morbilidad o mortalidad en lactantes, niños y adultos en estado crítico, incluidos aquellos con sepsis [408–410] (Suplementario Tabla 23, Suplemento Digital 1, <http://links.lww.com/PCC/B139>). Sin embargo, los estudios de un solo elemento que administran solo glutamina a niños con sepsis y shock/choque séptico son escasos. Un ECA de Jordan y cols [401] asignó al azar niños con sepsis y shock/choque séptico que requieren NP ya sea NP estándar o NP con suplementos de glutamina (49 controles; 49 intervencionistas) con el fin de examinar el estrés oxidativo y la respuesta inflamatoria. Esta investigación respalda estudios anteriores en poblaciones más amplias que no encuentran diferencias en el tiempo de estadía en UCIP ($p = 0.062$) u hospitalaria ($p = 0.09$) o la mortalidad hospitalaria ($p = 0.31$). Existen otros dos estudios sobre la



Traducción: Pilar Arias¹, Daniela de Souza¹, Jaime Fernández-Sarmiento¹, Gustavo Gonzalez¹, Juan Camilo Jaramillo-Bustamante², Manuel Munaico¹, Roberto Jabornisky¹

¹Comité de Sepsis SLACIP

²Universidad de Antioquía

administración de glutamina en combinación con otros elementos para niños con shock/choque séptico y enfermedad crítica [380, 399]. El ECA de Briassoulis y cols [399] examinaron a niños con shock/choque séptico que recibieron glutamina en combinación con arginina, antioxidantes y ácidos grasos omega-3. Aunque el resultado principal del cambio en las citocinas mostró cierta promesa, no se observó diferencia entre los grupos para la supervivencia hospitalaria (80% frente a 87%) o LOS (10.4 ± 2.2 frente a 11.4 ± 2.5 días) [15]. Carcillo y cols [380] asignaron al azar a 283 sujetos de ocho UCIP a un grupo de control que recibió fórmula de proteína de suero o un grupo de intervención que recibió fórmula con suplementos de zinc, selenio, glutamina y metoclopramida endovenosa. No hubo diferencias entre las infecciones adquiridas en el hospital y la sepsis clínica por cada 100 días ($p = 0,81$), tiempo de estadía en UCIP ($p = 0,16$) o la mortalidad a los 28 días (8/139 [5,8%] frente a 15/145 [10,3%])

Los sujetos de este ensayo también se clasificaron por estado inmunitario con la sugerencia de que el estado inmunitario puede desempeñar un papel en la efectividad de los suplementos nutricionales, incluida la glutamina [411]. Sin embargo, no existe evidencia directa sobre la suplementación con glutamina en niños con sepsis; por lo tanto, sugerimos contra el uso de la terapia con glutamina en niños con shock/choque séptico u otra disfunción orgánica asociada a sepsis hasta que se disponga de más datos.

60. Sugerimos “*en contra*” el uso de arginina en el tratamiento de niños con shock/choque séptico u otra disfunción orgánica asociada a sepsis (recomendación débil, evidencia de muy baja calidad).

Justificación: La disponibilidad reducida de arginina en la sepsis puede conducir a una disminución de la síntesis endógena de óxido nítrico, pérdida de la regulación microcirculatoria y una respuesta inmune alterada [412–414]. En el único ECA pediátrico de suplementación con arginina en niños con sepsis [415], 10 niños recibieron infusiones de arginina y aumentaron la oxidación de arginina y aumentaron los niveles de óxido nítrico, pero no se informaron resultados clínicos. En datos indirectos de estudios en adultos, los ECA de la suplementación con L-arginina han sido pequeños y han reportado efectos positivos y negativos sobre la mortalidad [416–420]. Un ensayo en adultos



Traducción: Pilar Arias¹, Daniela de Souza¹, Jaime Fernández-Sarmiento¹, Gustavo Gonzalez¹, Juan Camilo Jaramillo-Bustamante², Manuel Munaico¹, Roberto Jabornisky¹

¹Comité de Sepsis SLACIP

²Universidad de Antioquía

sépticos encontró una disminución de la mortalidad [418], pero otros estudios no encontraron beneficio o aumento de la mortalidad en adultos con sepsis [416, 419, 420].

Algunos autores encontraron una mejoría en los resultados secundarios en pacientes con sepsis, como la reducción de las complicaciones infecciosas y un tiempo de estadía más corto, pero la relevancia de estos hallazgos y su aplicabilidad a los niños con sepsis ante posibles daños no está clara. Por lo tanto, en ausencia de evidencia de beneficio demostrado, sugerimos contra el uso de la terapia con arginina en niños con disfunción orgánica asociada a sepsis hasta que se disponga de más datos.

61. Sugerimos no utilizar suplementos de zinc en niños con shock/choque séptico y otras disfunciones orgánicas asociadas a sepsis (recomendación débil, evidencia de muy baja calidad).

Justificación: Se han informado alteraciones en la homeostasis del zinc y asociaciones entre los niveles de zinc y los resultados en los pacientes críticos. Se han demostrado los beneficios de la suplementación con zinc en algunas formas de enfermedades infecciosas.

Sin embargo, no se han realizado ensayos de suplementos de zinc en niños con sepsis. Un ECA en niños críticamente enfermos que comparaba la suplementación diaria con zinc, selenio, glutamina y metoclopramida versus proteína de suero se detuvo durante el análisis provisional debido a la inutilidad [380]. Según estudios contradictorios en la literatura para adultos, la suplementación de rutina de zinc no se recomienda en las guías nutricionales para adultos en estado crítico [421]. Los ECA futuros que examinen el momento óptimo y la dosis de zinc en niños con sepsis y shock/choque séptico y su impacto en la respuesta inmune y los resultados clínicos podrían ayudar a responder esta pregunta.

62. Sugerimos “en contra” el uso de ácido ascórbico (vitamina C) en el tratamiento de niños con shock/choque séptico u otra disfunción orgánica asociada a sepsis (recomendación débil, evidencia de muy baja calidad).



Traducción: Pilar Arias¹, Daniela de Souza¹, Jaime Fernández-Sarmiento¹, Gustavo Gonzalez¹, Juan Camilo Jaramillo-Bustamante², Manuel Munaico¹, Roberto Jabornisky¹

¹Comité de Sepsis SLACIP

²Universidad de Antioquía

Justificación: El ácido ascórbico (vitamina C) tiene múltiples funciones fisiológicas. Lo más importante en el contexto de la sepsis, la vitamina C es un antioxidante y neutraliza los radicales reactivos de oxígeno y nitrógeno, inhibe la activación de las citocinas proinflamatorias, aumenta la síntesis de vasopresores endógenos e inhibe la replicación bacteriana [422–424]. Los adultos con sepsis con frecuencia tienen niveles muy bajos de vitamina C. En un estudio, el 88% de los adultos con shock/choque séptico tenían hipovitaminosis C [425].

Pequeños estudios en adultos sugieren que el tratamiento de pacientes sépticos con vitamina C puede mejorar la disfunción orgánica [426] y reducir la mortalidad [427]. La vitamina C también se ha utilizado como componente de la terapia combinada, típicamente con tiamina y corticosteroides, en adultos con sepsis [428]. Un estudio comparó dicho tratamiento en 47 pacientes adultos con sepsis con pacientes de control histórico [429]. El tratamiento se asoció con una disminución de la mortalidad hospitalaria (OR, 0,13; IC del 95%, 0,04-0,48), una menor duración de la terapia con vasopresores y mejores puntuaciones de disfunción orgánica (Tabla complementaria 24, Suplemento Digital 1, <http://links.lww.com/PCC/B139>).

Actualmente, no hay datos sobre el uso de vitamina C en niños críticamente enfermos o en sepsis pediátrica. Se desconoce la prevalencia de niveles bajos de vitamina C en niños sépticos, y ningún estudio ha investigado el efecto de la suplementación con vitamina C, sola o en combinación con otros agentes, en el tratamiento de la sepsis pediátrica.

63. Sugerimos “*en contra*” del uso de tiamina para tratar a niños con disfunción orgánica asociada a sepsis (recomendación débil, evidencia de baja calidad).

Justificación: la tiamina es un factor crucial en el metabolismo celular. En su forma activa, el pirofosfato de tiamina es una coenzima esencial utilizada para generar energía (trifosfato de adenosina) a partir de la glucosa. El cuerpo humano no produce tiamina y, con una vida media corta y pequeñas reservas corporales, la deficiencia de tiamina puede desarrollarse a los pocos días de una enfermedad crítica y una nutrición inadecuada, lo que da como resultado un metabolismo oxidativo y de carbohidratos deteriorado. Se han informado



Traducción: Pilar Arias¹, Daniela de Souza¹, Jaime Fernández-Sarmiento¹, Gustavo Gonzalez¹, Juan Camilo Jaramillo-Bustamante², Manuel Munaico¹, Roberto Jabornisky¹

¹Comité de Sepsis SLACIP

²Universidad de Antioquía

concentraciones bajas de tiamina en sangre al ingreso de niños y adultos en estado crítico con sepsis y shock/choque séptico [430–432]. Un estudio que examinó la deficiencia de tiamina en niños ingresados en la UCIP mostró que la concentración baja de tiamina en sangre en aquellos con sepsis severa/grave o shock/choque séptico se asoció con mortalidad (OR, 8.40; IC 95%, 1.38-51.0) [431]. En un ECA de 88 adultos con shock/choque séptico (Tabla complementaria 25, Suplemento Digital 1, <http://links.lww.com/PCC/B139>), no hubo diferencias entre el tratamiento con tiamina versus placebo para el resultado primario del cambio en los niveles de lactato o los resultados secundarios de mortalidad, reversión de shock/choque y tiempo de estadía [430]. Sin embargo, en el análisis post hoc, el tratamiento con tiamina en el subgrupo con deficiencia de tiamina al ingreso se asoció con un nivel más bajo de lactato dentro de las 24 h y una menor mortalidad ($p = 0.047$).

Sin embargo, se necesita más evidencia para recomendar si los suplementos de tiamina deben usarse para tratar a los niños con shock/choque séptico u otra disfunción orgánica asociada a la sepsis. Además, puede ser importante que esta evidencia se considere en el contexto del estado de tiamina en la admisión PICU.

64. Sugerimos “en contra” de la reposición aguda de la deficiencia de vitamina D (DVD) para el tratamiento del shock/choque séptico u otra disfunción orgánica asociada a la sepsis (recomendación débil, evidencia de muy baja calidad).

Justificación: Una revisión sistemática y un metanálisis de 17 estudios que incluyeron 2783 pacientes mostraron que aproximadamente la mitad de los niños en estado crítico tienen DVD (nivel de 25-hidroxivitamina D <50 nmol / L o <20 ng / ml) al ingreso en la UCIP [189]. Además, el DVD se asoció con una mayor gravedad de la enfermedad, disfunción orgánica múltiple y mortalidad en estos estudios. Seis de estos estudios se centraron o analizaron por separado a niños con sepsis [433–437]. Tres estudios informaron una mayor necesidad de agentes vasoactivos en niños con DVD [433–435], aunque la mortalidad en estos seis estudios no se asoció con DVD [433–437] (Tabla suplementaria 26, Suplemento Digital 1, <http://links.lww.com/PCC/B139>).



Traducción: Pilar Arias¹, Daniela de Souza¹, Jaime Fernández-Sarmiento¹, Gustavo Gonzalez¹, Juan Camilo Jaramillo-Bustamante², Manuel Munaico¹, Roberto Jabornisky¹

¹Comité de Sepsis SLACIP

²Universidad de Antioquía

Los niveles de vitamina D se reducen mediante la reanimación con líquidos, lo que puede confundir la asociación con la gravedad de la enfermedad y las complicaciones de la enfermedad [434]. Además, el 1,25 (OH) 2D libre o biodisponible es la forma activa que está influenciada por el nivel de proteína de unión a la vitamina D (PUVD) y el genotipo PUVD de un paciente, que no fue estimado o medido en estudios previos [438]. Aunque los niveles de vitamina D son un factor de riesgo potencialmente modificable a través de la suplementación, un metaanálisis de la rápida normalización de los niveles de vitamina D concluyó que se logra mejor usando una terapia de carga que tenga en cuenta el estado de la enfermedad, determine el nivel de vitamina D inicial y considere el peso del paciente [439–441]. Se debe evitar una dosis de carga superior a 300,000 unidades internacionales fuera de los ECA que evalúan el riesgo y el beneficio.

La hipervitaminosis D se asocia con hipercalcemia y otras complicaciones graves [442] y las sobredosis de vitamina D pueden ser fatales [443]. Ningún dato actual respalda que la corrección aguda rápida de DVD sea un tratamiento eficaz en el shock/choque séptico o mejore los resultados de los niños sépticos.

Además, la medición de los niveles de 25 (OH) 2D no es actualmente un componente estándar del cuidado de la sepsis y los métodos para medir con precisión la vitamina D biodisponible aún no están ampliamente validados. Sin embargo, si se diagnostica DVD, la reposición debe ocurrir como una parte habitual de la atención pediátrica holística general de acuerdo con las pautas recomendadas independientemente de la presencia de sepsis [444].

Productos de sangre

65. Sugerimos “en contra” la transfusión de glóbulos rojos si la concentración de hemoglobina en sangre es mayor o igual a 7 g/dL en niños hemodinámicamente estabilizados con shock/choque séptico u otra disfunción orgánica asociada a sepsis (recomendación débil, evidencia de baja calidad).

Observaciones: según las pautas de la Iniciativa de Expertos en Transfusión y Anemia de 2018 (TAXI), a los efectos de la transfusión de glóbulos rojos,



Traducción: Pilar Arias¹, Daniela de Souza¹, Jaime Fernández-Sarmiento¹, Gustavo Gonzalez¹, Juan Camilo Jaramillo-Bustamante², Manuel Munaico¹, Roberto Jabornisky¹

¹Comité de Sepsis SLACIP

²Universidad de Antioquía

"estabilizado hemodinámicamente" se define como un PAM superior a 2 estandard por debajo de lo normal para la edad y sin aumento de los medicamentos vasoactivos durante al menos 2 horas.

66. No podemos hacer una recomendación sobre los umbrales de transfusión de hemoglobina para niños en estado crítico con shock/choque séptico inestable.

Justificación: El único estudio que evalúa umbrales específicos de transfusión de glóbulos rojos en niños con sepsis es un análisis de subgrupos post hoc de los Requisitos de Transfusión en UCIP (Transfusion Requirements in the PICU - TRIPICU-) [445] (Tabla complementaria 27, Suplemento Digital 1, <http://links.lww.com/PCC/B139>). Este estudio incluyó 137 niños críticamente estabilizados (PAM > 2 estándares por debajo de lo normal para la edad y el apoyo cardiovascular no aumentó durante al menos 2 h antes de la inscripción) con sepsis, con una hemoglobina menor o igual a 9,5 g/dL dentro de los 7 días posteriores a la UCIP admisión.

Los pacientes fueron aleatorizados para recibir glóbulos rojos si la hemoglobina disminuía a menos de 7,0 g/dL (grupo restrictivo) o 9,5 g / dL (grupo liberal). No se encontraron diferencias entre el grupo restrictivo versus el liberal en el criterio de valoración primario del síndrome de disfunción multiorgánica nueva o progresiva (18.8% vs 19.1%) o mortalidad (p = 0.44). Estos resultados son similares a los del análisis primario del estudio TRIPICU [446], así como en adultos [447]. Nuestra sugerencia “**en contra**” de la transfusión si la hemoglobina es mayor de 7 g/dL en niños hemodinámicamente estables con sepsis es paralela a las recomendaciones de TAXI [448].

No hay suficientes datos disponibles para guiar la terapia de transfusión de glóbulos rojos en niños con shock/choque séptico inestable. Dos ECA pediátricos demostraron una disminución de la mortalidad cuando se incluyó una transfusión de sangre roja a la hemoglobina meta mayor o igual a 10 (hematocrito > 30%) como parte de un algoritmo TTDM dirigido a S_{vcO_2} , pero el impacto de cada componente individual, incluida la transfusión de sangre roja, no está claro [190, 449]. En adultos críticos, el ensayo Requisitos de Transfusión en shock/choque séptico asignó al azar a 998 sujetos con shock/choque séptico a un umbral de



Traducción: Pilar Arias¹, Daniela de Souza¹, Jaime Fernández-Sarmiento¹, Gustavo Gonzalez¹, Juan Camilo Jaramillo-Bustamante², Manuel Munaico¹, Roberto Jabornisky¹

¹Comité de Sepsis SLACIP

²Universidad de Antioquía

transfusión de hemoglobina de 7 g / dL o 9 g / dL [450]. En la aleatorización, todos los pacientes tenían hipotensión (presión arterial media <70 mm Hg) y / o estaban siendo tratados con vasopresores. La mortalidad a los noventa días no mostró diferencias (RR, 0.94; IC 95%, 0.78–1.09), lo que sugiere que una estrategia de transfusión restrictiva en adultos sépticos hemodinámicamente inestables era segura (Tabla complementaria 27, Suplemento Digital 1, <http://links.lww.com/PCC/B139>). La SSC recomienda que la transfusión de glóbulos rojos en adultos ocurra solo cuando la concentración de hemoglobina disminuya a menos de 7.0 g/dL en ausencia de circunstancias atenuantes, como isquemia miocárdica, hipoxemia severa o hemorragia aguda (recomendación fuerte, alta calidad de evidencia) [50] Esta recomendación para adultos también es válida para pacientes hemodinámicamente inestables. Sin embargo, en ausencia de datos pediátricos, no podemos ofrecer una recomendación para niños críticamente enfermos con shock/choque séptico inestable.

67. Sugerimos “en contra” de la transfusión plaquetaria profiláctica basada únicamente en los niveles de plaquetas en niños no sangrantes con shock/choque séptico u otra disfunción orgánica asociada a sepsis y trombocitopenia (recomendación débil, evidencia de muy baja calidad).

Justificación: Un estudio observacional demostró una asociación entre la administración de transfusiones de plaquetas a niños críticos y peores resultados clínicos (Tabla complementaria 28, Contenido digital complementario 1, <http://links.lww.com/PCC/B139>), incluida un mayor tiempo de estadía en UCIP, disfunción orgánica progresiva y aumento de la mortalidad [451]. Se puede encontrar evidencia indirecta en un ECA de 660 neonatos nacidos con menos de 34 semanas de edad gestacional, la mayoría de los cuales fueron tratados por sepsis, que compararon un umbral de transfusión de plaquetas de 50,000 / mm³ (umbral alto) con 25,000 / mm³ (umbral bajo) [452]. Más bebés en el grupo de umbral alto versus umbral bajo recibieron al menos una transfusión de plaquetas (90% frente a 53%). También se observaron más eventos adversos, incluyendo nuevas hemorragias importantes o muerte, en el grupo de umbral alto (OR, 1.57; IC 95%, 1.06–2.32).



Traducción: Pilar Arias¹, Daniela de Souza¹, Jaime Fernández-Sarmiento¹, Gustavo Gonzalez¹, Juan Camilo Jaramillo-Bustamante², Manuel Munaico¹, Roberto Jabornisky¹

¹Comité de Sepsis SLACIP

²Universidad de Antioquía

Aunque la evidencia existente no respalda un umbral de plaquetas en el que la transfusión esté absolutamente indicada, el riesgo de hemorragia espontánea puede ser mayor en recuentos plaquetarios más bajos, por ejemplo, menos de 10-20,000 / mm³. Además, algunas poblaciones de niños trombocitopénicos en estado crítico pueden tener un riesgo relativamente alto de sangrado, como los que tienen diagnósticos oncológicos o los que reciben ECMO. Debido a que se desconoce el umbral en el cual los beneficios de la transfusión de plaquetas superan los riesgos, el juicio clínico basado en los factores de riesgo de sangrado del paciente, además del nivel de plaquetas medido, debe ejercerse con cuidado.

68. Sugerimos “en contra” de la transfusión de plasma profiláctica en niños no sangrantes con shock/choque séptico u otras disfunciones de órganos asociados a sepsis y anomalías de la coagulación (recomendación débil, evidencia de muy baja calidad).

Observaciones: la transfusión de plasma profiláctica se refiere a situaciones en las que hay una anomalía en las pruebas de laboratorio de coagulación pero no hay sangrado activo.

Justificación: No existen datos directos para informar una recomendación sobre transfusión de plasma en sepsis pediátrica.

Un ECA evalúa la transfusión profiláctica de plasma en niños críticos sin sepsis. Pieters y cols [453] asignaron al azar a 81 niños menores de 2 años que requirieron reparación primaria de craneosinostosis para recibir plasma utilizando una estrategia profiláctica (en ausencia de sangrado) o reactiva (cuando el paciente estaba sangrando). El grupo de transfusión de plasma profiláctico recibió un volumen de plasma significativamente mayor en comparación con el grupo reactivo (29,7 frente a 16,1 ml / kg; p <0,001). A pesar de una mejora en los valores de coagulación en el grupo profiláctico, no hubo diferencias en los requisitos de transfusión de glóbulos rojos o pérdida de sangre entre los dos grupos (Tabla complementaria 29, Suplemento Digital 1, <http://links.lww.com/PCC/B139>). Además, un metaanálisis publicado en 2012 que incluyó 80 ECA (principalmente en adultos) concluyó que no había evidencia consistente para el beneficio de la transfusión de plasma profiláctica en un rango de indicaciones que fueron evaluadas [454].



Traducción: Pilar Arias¹, Daniela de Souza¹, Jaime Fernández-Sarmiento¹, Gustavo Gonzalez¹, Juan Camilo Jaramillo-Bustamante², Manuel Munaico¹, Roberto Jabornisky¹

¹Comité de Sepsis SLACIP

²Universidad de Antioquía

Los estudios de observación en niños críticos han demostrado que las transfusiones de plasma se asocian con peores resultados clínicos [455, 456]. Además, la transfusión de plasma con frecuencia no corrige las pruebas de coagulación anormales en adultos y niños críticos [456, 457]. Por lo tanto, sugerimos contra las transfusiones profilácticas de plasma para niños con shock/choque séptico y otras disfunciones orgánicas asociadas a sepsis que no están sangrando.

Sin embargo, algunas poblaciones de pacientes específicas podrían beneficiarse de las transfusiones profilácticas de plasma, como pacientes con empeoramiento de las pruebas de coagulación con alto riesgo de coagulopatía intravascular diseminada, niños con cáncer comórbido o niños con sepsis con soporte vital extracorpóreo.

Plasmaféresis o intercambio de plasma, reemplazo renal y soporte extracorpóreo.

69. Sugerimos no utilizar la plasmaféresis o intercambio de plasma (Plasma Exchange-PLEX-) en niños con shock/choque séptico u otra disfunción orgánica asociada a sepsis que NO presenten una Trombocitopenia Asociada a Fallo Múltiple de Organos (TAMOF) (recomendación débil, evidencia de muy baja calidad).

70. No podemos sugerir a favor o en contra del uso de plasmaféresis en niños con shock/choque séptico u otra disfunción orgánica asociada a sepsis con TAMOF.

Justificación: La plasmaféresis terapéutica para el shock/choque séptico o la disfunción orgánica asociada a sepsis tiene como objetivo normalizar el medio plasmático de un paciente séptico inflamado sistémicamente.

Actualmente, ningún ECA grande ha evaluado la plasmaféresis en shock/choque séptico pediátrico o disfunción orgánica asociada a sepsis.

Rimmer y cols [458] realizó un metanálisis que incluyó cuatro ECA pequeños que evaluaban la plasmaféresis en pacientes adultos (n = 128) y pediátricos (n = 66) con sepsis y shock séptico. La plasmaféresis se asoció con una reducción de la



Traducción: Pilar Arias¹, Daniela de Souza¹, Jaime Fernández-Sarmiento¹, Gustavo Gonzalez¹, Juan Camilo Jaramillo-Bustamante², Manuel Munaico¹, Roberto Jabornisky¹

¹Comité de Sepsis SLACIP

²Universidad de Antioquía

mortalidad en adultos (RR, 0,63; IC del 95%, 0,42–0,96), pero no en niños (RR, 0,96; IC del 95%, 0,28–3,38). Sin embargo, debido a la heterogeneidad de la población de pacientes, los criterios de inclusión, las modalidades técnicas de plasmaféresis (filtración vs centrifugación) y los tipos de líquido de reemplazo (plasma vs albúmina) en estos cuatro estudios, así como los costos y riesgos potenciales, la plasmaféresis no puede ser recomendado habitualmente como este momento (Tabla complementaria 30, Suplemento Digital 1, <http://links.lww.com/PCC/B139>). Del mismo modo, la Sociedad Estadounidense de Aféresis recomendó que "el papel óptimo de la terapia de aféresis no esté establecido" en la sepsis con insuficiencia orgánica múltiple [459].

El TAMOF es un fenotipo inflamatorio de disfunción orgánica múltiple inducida por sepsis en niños que puede identificarse clínicamente por trombocitopenia de nueva aparición y disfunción orgánica múltiple en evolución [460, 461].

Las autopsias realizadas a pacientes que murieron con TAMOF revelaron trombosis microvasculares diseminadas en varios órganos [460]. Estos pacientes tenían actividad deficiente de una desintegrina y metaloproteinasa con motivo de trombospondina tipo 1 (ADAMTS-13), actividad elevada del factor von Willebrand (FvW) y la presencia de plasma ultra grande FvW [460, 462]. La disminución de la actividad de ADAMTS-13 conduce a niveles circulantes altos de FvW ultralargo que inducen la activación plaquetaria generalizada y la microangiopatía trombótica. Varios mediadores inflamatorios están elevados en la sepsis que puede inhibir o inactivar ADAMTS-13, incluyendo interleuquina-6, elastasa de granulocitos, plasmina, trombina, hemoglobina libre de células, toxinas Shiga y autoanticuerpo de inmunoglobulina G [463–468].

Tres estudios han examinado la utilidad de plasmaféresis en niños con sepsis y TAMOF [460, 469, 470]. En el estudio más reciente y más grande (n = 81), Fortenberry et al. [469] informaron que plasmaféresis se asoció con una menor mortalidad a los 28 días por análisis multivariado (RR ajustado, 0,45; IC del 95%, 0,23–0,90) y por ponderación de puntaje de propensión (RR ajustado, 0,46; IC del 95%, 0,22–0,97) . En un estudio de cohorte retrospectivo de la red turca TAMOF (n = 42), la plasmaféresis se asoció con una mortalidad más baja de 28 días en comparación con el grupo sin plasmaféresis (27% vs 70%; p = 0.004) [470]). En el tercer estudio, Nguyen y cols [460] asignaron al azar a 10 niños a



Traducción: Pilar Arias¹, Daniela de Souza¹, Jaime Fernández-Sarmiento¹, Gustavo Gonzalez¹, Juan Camilo Jaramillo-Bustamante², Manuel Munaico¹, Roberto Jabornisky¹

¹Comité de Sepsis SLACIP

²Universidad de Antioquía

terapia plasmaféresis o estándar. Los 5 pacientes que recibieron plasmaféresis tuvieron una restauración de la actividad ADAMTS-13 y una mayor supervivencia (5/5) en comparación con la terapia estándar (1/5; $p < 0.05$). En conjunto, estos datos respaldan una justificación biológica para el uso de plasmaféresis en TAMOF, es decir, la eliminación de inhibidores patológicos ultra grandes de FVW y ADAMTS-13 y la restauración de la actividad de ADAMTS-13. Este enfoque de usar plasmaféresis es similar a la justificación para usar plasmaféresis en púrpura trombocitopénica trombótica [471]. Aunque el panel reconoce un beneficio potencial para plasmaféresis y alienta a un ECA a definir mejor la utilidad de plasmaféresis en niños con sepsis y TAMOF, no se pudo hacer una recomendación basada en los datos existentes.

71. Sugerimos utilizar la terapia de reemplazo renal (TRR) para prevenir o tratar la sobrecarga de líquidos en niños con shock/choque séptico u otra disfunción orgánica asociada a sepsis que no responden a la restricción de líquidos y la terapia con diuréticos (recomendación débil, evidencia de muy baja calidad).

Justificación: la TRR se usa cada vez más en las UCIP para afecciones renales y no renales. La justificación de la terapia de reemplazo renal en el shock séptico incluye una sobrecarga de líquido inminente o establecida después de la reanimación inicial o para la eliminación de citocinas, la reversión de la coagulopatía, para amortiguar la acidosis láctica, para tratar la IRA o una combinación de estos factores. La TRR continua o TRRC puede ser útil para tratar la sobrecarga de líquidos establecida o para evitar una mayor sobrecarga de líquidos al tiempo que permite una administración de volumen abundante para nutrición, antimicrobianos y otros medicamentos, sedación y transfusiones. Además, ciertas técnicas de purificación continua de la sangre pueden ayudar a regular la inflamación sistémica y promover la recuperación renal [472]. Se ha demostrado que la sobrecarga de líquidos causa una mayor morbilidad y mortalidad en varios entornos de cuidados intensivos, y existe una asociación favorable documentada de TRRC en la sobrecarga de líquidos [473].

Sin embargo, no existen estudios de alta calidad en niños críticamente enfermos con sepsis para determinar directamente si la TRR es definitivamente



Traducción: Pilar Arias¹, Daniela de Souza¹, Jaime Fernández-Sarmiento¹, Gustavo Gonzalez¹, Juan Camilo Jaramillo-Bustamante², Manuel Munaico¹, Roberto Jabornisky¹

¹Comité de Sepsis SLACIP

²Universidad de Antioquía

beneficiosa en comparación con los diuréticos y / o la restricción de líquidos. La mayoría de los datos provienen de estudios en adultos donde los resultados han variado desde la mortalidad hasta el tiempo de estadía en UCIP y los días libres de ventilación y vasoactivos. Un estudio abordó el momento del inicio de la TRRC en 27 niños con sepsis y disfunción orgánica múltiple, lo que demuestra que la TRRC se asoció con la supervivencia cuando se inició dentro de las 48 h posteriores al ingreso en comparación con los que comenzaron con TRRC después de las 48 h del ingreso (61% vs 33%; $p < 0,001$).

Sin embargo, el momento del inicio de la TRRC fue a discreción del equipo de tratamiento, lo que generó preocupación por la confusión entre los grupos, y todos los pacientes en ambos grupos experimentaron la normalización de la función renal [474] (Tabla complementaria 31, Suplemento Digital 1, <http://links.lww.com/PCC/B139>).

Los posibles beneficios de la TRRC también deben balancearse frente a los riesgos potenciales, incluida la necesidad de un catéter invasivo, los costos, la disponibilidad limitada en algunos centros, la necesidad de expertos clínicos y especialistas en enfermería, y el desafío del momento óptimo (por ejemplo, después de la reanimación para la eliminación de líquidos o antes para la eliminación aguda de citocinas).

Por lo tanto, como estrategia de tratamiento inicial, juzgamos que la restricción de líquidos y el uso de diuréticos son razonables en presencia de sobrecarga de líquidos inminente o establecida siendo reservada la TRRC como una opción de segunda línea para prevenir o tratar la sobrecarga de líquidos en niños con shock/choque séptico u otro disfunción orgánica asociada a sepsis que no responde a la restricción de líquidos y la terapia diurética.

72. Sugerimos “en contra” de la hemofiltración de alto volumen (HFAV o HVHF-High Volume Hemofiltration-) sobre la hemofiltración estándar en niños con shock/choque séptico u otra disfunción orgánica asociada a sepsis que son tratados con terapia de reemplazo renal (recomendación débil, evidencia de baja calidad).



Traducción: Pilar Arias¹, Daniela de Souza¹, Jaime Fernández-Sarmiento¹, Gustavo Gonzalez¹, Juan Camilo Jaramillo-Bustamante², Manuel Munaico¹, Roberto Jabornisky¹

¹Comité de Sepsis SLACIP

²Universidad de Antioquía

Justificación: la HFAV para pacientes críticos con shock/choque séptico y IRA es una estrategia atractiva para mantener la homeostasis ácido-base y de los fluidos, o para tener un posible efecto inmunomodulador en la sepsis mediante la eliminación de toxinas y otros mediadores inflamatorios, especialmente las citocinas que contribuyen a la lesión orgánica. y disfunción

En adultos, el uso de tasas de flujo de TRRC más altas (> 35 ml / kg / h de filtración-diálisis), aunque inicialmente alentador, no ha mostrado un beneficio de mortalidad general en ECA y metanálisis posteriores. Una revisión Cochrane de 2017 no encontró beneficios significativos en la mortalidad, la gravedad de la disfunción orgánica, los días de estadía o los efectos adversos con HFAV versus las tasas estándar de hemofiltración en adultos críticos [475]. Notablemente,

Los resultados de este metanálisis muestran que se han realizado muy pocos estudios para investigar el uso de HFAV en pacientes críticos con shock/choque séptico (cuatro estudios con un total de 201 participantes).

En un estudio en el que participaron 155 pacientes pediátricos con sepsis grave, el tratamiento con HFAV no redujo significativamente la mortalidad a los 28 días en comparación con la TRRC de volumen estándar.

Además, no hubo reducciones significativas en los niveles plasmáticos de mediadores inflamatorios o en la mejora de las variables hemodinámicas para HFAV. Sin embargo, la incidencia de hiperglucemia fue significativamente mayor en el grupo de HFAV que en el grupo de la Hemofiltración Venovenosa Continua -HVVC o CVVH- [476] (Tabla suplementaria 32, Suplemento Digital 1, <http://links.lww.com/PCC/B139>).

73. Sugerimos usar ECMO venovenosa en niños con PARDS inducido por sepsis e hipoxia refractaria (recomendación débil, evidencia de muy baja calidad).

Justificación: ECMO se introdujo hace más de 40 años para ayudar a los pacientes con insuficiencia cardiovascular y / o respiratoria reversible pero grave refractaria a la terapia médica convencional. Como tal, los niños con ARDS inducido por sepsis potencialmente mortal a menudo se consideran candidatos para el rescate de ECMO [477], y PALICC aprobó ECMO para el tratamiento de



Traducción: Pilar Arias¹, Daniela de Souza¹, Jaime Fernández-Sarmiento¹, Gustavo Gonzalez¹, Juan Camilo Jaramillo-Bustamante², Manuel Munaico¹, Roberto Jabornisky¹

¹Comité de Sepsis SLACIP

²Universidad de Antioquía

la hipoxia refractaria [24]. El uso de ECMO en la sepsis pediátrica ha aumentado en la última década [478, 479]; queda por determinar si esto ha mejorado la supervivencia [480]. Hasta la fecha, no se ha publicado ningún ECA que examine el efecto de ECMO en el resultado de la sepsis pediátrica. En ausencia de dichos datos, utilizando el emparejamiento de puntaje de propensión, Barbaro y cols [481] informaron que los niños con PARDS grave inscritos en el ensayo RESTORE tenían tasas de mortalidad similares cuando se los colocaba en ECMO (15/61, 25%) en comparación con aquellos que no (18/61, 30%) [482] (Tabla 33 complementaria, Suplemento Digital 1, <http://links.lww.com/PCC/B139>). Se están realizando investigaciones para determinar el estado óptimo pre ECMO de aquellos con posibilidad de recibirlo [483] como medidas de disfunción renal, hepática, neurológica y hematológica, y particularmente la presencia de infecciones del torrente sanguíneo, parecen discriminar el riesgo de mortalidad mejor que los puntajes tradicionales de gravedad de la enfermedad pediátrica como PRISM, Índice de mortalidad pediátrica y Disfunción de órganos logísticos pediátricos. Claramente, ECMO no está disponible en todo el mundo, y la transferencia de pacientes altamente inestables a niveles más altos de atención que ofrecen la terapia puede conllevar un riesgo considerable.

Sin embargo, los datos de pacientes adultos y pediátricos sugieren una posible asociación con una mejora o disminución en la mortalidad, particularmente si la transferencia se realiza a centros ECMO de alto volumen [484, 485].

74. Sugerimos usar ECMO venoarterial como terapia de rescate en niños con shock/choque séptico solo si son refractarios a todos los otros tratamientos (recomendación débil, evidencia de muy baja calidad).

Justificación: Existen varios informes anecdóticos del uso de ECMO venoarterial en el manejo de RSS en niños.

Informes más recientes sugieren que la ECMO venoarterial puede estar asociada con una mejor supervivencia que la terapia convencional, y las estrategias para maximizar las tasas de flujo para revertir el shock/choque y la disfunción de múltiples órganos pueden desempeñar un papel importante [486,



Traducción: Pilar Arias¹, Daniela de Souza¹, Jaime Fernández-Sarmiento¹, Gustavo Gonzalez¹, Juan Camilo Jaramillo-Bustamante², Manuel Munaico¹, Roberto Jabornisky¹

¹Comité de Sepsis SLACIP

²Universidad de Antioquía

487]. Sin embargo, una preocupación considerable rodea los riesgos de esta terapia altamente invasiva, como hemorragia y eventos tromboembólicos.

El informe más reciente y más grande de ECMO venoarterial en 44 pacientes pediátricos con SSR secundario a infección bacteriana, viral o fúngica admitidos en siete UCIP terciarias en cinco países diferentes comparó su resultado con 120 niños con SSR administrado por terapia convencional [488]. La inclusión en el estudio requirió que los niños cumplieran tres de los cuatro criterios para el shock séptico severo en las primeras 24 h de su estadía en la UCI: pH arterial menor o igual a 7.15, lactato arterial mayor o igual a 4.0 mmol / L, exceso de base menor igual o igual a -10 mmol / L, y paro cardíaco en el hospital. Los pacientes fueron excluidos si tenían enfermedad cardíaca congénita cianótica, miocarditis o un paro cardíaco fuera del hospital.

Los resultados no mostraron diferencias significativas en la supervivencia al alta hospitalaria (50% en la cohorte venoarterial de ECMO versus 40% en la cohorte de terapia convencional). La supervivencia fue significativamente mayor en pacientes que recibieron flujos de ECMO altos (> 150 ml / kg / min a las 4 h después de la institución de ECMO) en comparación con los niños que recibieron flujos de ECMO estándar o no ECMO (Tabla complementaria 34, Suplemento Digital 1, <http://links.lww.com/PCC/B139>).

El uso potencial de ECMO venoarterial para SSR sugiere que la definición de SSR debería estandarizarse en todas las instituciones. Hasta el momento, no existe una definición universal de RSS en niños. Una definición publicada que podría aplicarse es de la Sociedad Europea de Cuidados Intensivos Pediátricos y Neonatales [10]. La definición sugerida para RSS era lactato sanguíneo mayor de 8 mmol/L o un aumento de lactato de 1 mmol/L después de 6 h de reanimación y alta dependencia vasoactiva (puntaje vasopresor-inotrópico > 200), o disfunción miocárdica definida como la aparición de una reanimación paro cardíaco de respuesta rápida en UCIP o hallazgos de ultrasonido cardíaco con fracción de eyección del ventrículo izquierdo inferior al 25% o un índice cardíaco inferior a 2,2 l / min / m².

Inmunoglobulinas



Traducción: Pilar Arias¹, Daniela de Souza¹, Jaime Fernández-Sarmiento¹, Gustavo Gonzalez¹, Juan Camilo Jaramillo-Bustamante², Manuel Munaico¹, Roberto Jabornisky¹

¹Comité de Sepsis SLACIP

²Universidad de Antioquía

75. Sugerimos “**en contra**” del uso rutinario de inmunoglobulina endovenosa (IgEV) en niños con shock/choque séptico u otra disfunción orgánica asociada a sepsis (recomendación débil, evidencia de baja calidad).

Observaciones: aunque no se recomienda el uso de rutina de IgEV, ciertos pacientes pueden beneficiarse de dicho tratamiento.

Justificación: La justificación propuesta para la IgEV en infecciones graves es aumentar la inmunidad pasiva mediante la neutralización de toxinas bacterianas, la promoción de la opsonización de bacterias y la inhibición de la proliferación de células inmunes y mediadores inflamatorios. Sin embargo, IgEV tiene una considerable variabilidad de lote a lote y su verdadera actividad biológica no está clara.

No existen estudios de alta calidad de IgEV en niños críticamente enfermos con sepsis, y pequeños estudios observacionales han reportado resultados contradictorios [489]. Un ECA de IgEV policlonal en 100 niños con sepsis demostró una reducción de la mortalidad (28% frente a 44%), tiempo de estadía (6 frente a 9 días) y menos progresión a complicaciones (8% frente a 32%) [490]. Sin embargo, un ensayo multicéntrico más reciente de IgEV policlonal en 3493 neonatos con infección grave sospechada o comprobada no encontró diferencias significativas en la mortalidad o discapacidad mayor [491]. Se han llevado a cabo otros estudios con anticuerpos monoclonales específicos (por ej., anticuerpos monoclonales contra endotoxina en niños con shock/choque séptico meningocócico), pero no hay datos definitivos para respaldar el beneficio general de la inmunoglobulina policlonal en neonatos o niños con shock/choque séptico en este momento. Los datos de pacientes adultos con shock/choque séptico tampoco respaldan un beneficio rutinario de IgIV [492], aunque la administración de IgEV policlonal enriquecida con inmunoglobulina M e inmunoglobulina A ha demostrado una posible eficacia [493] (Tabla complementaria 35, Suplemento Digital 1, <http://links.lww.com/PCC/B139>).

Para los pacientes con síndrome de shock/choque tóxico, especialmente aquellos con etiología estreptocócica, la IgEV policlonal puede tener utilidad clínica [494]. Otras poblaciones pediátricas potenciales que pueden beneficiarse



Traducción: Pilar Arias¹, Daniela de Souza¹, Jaime Fernández-Sarmiento¹, Gustavo Gonzalez¹, Juan Camilo Jaramillo-Bustamante², Manuel Munaico¹, Roberto Jabornisky¹

¹Comité de Sepsis SLACIP

²Universidad de Antioquía

de la IgEV en la sepsis son aquellas con fascitis necrotizante (aunque la evidencia en adultos no respalda el uso [495, 496]), y aquellas con inmunodeficiencias humorales primarias o inmunocomprometidas con niveles bajos de inmunoglobulina documentados.

Profilaxis

76. Sugerimos contra el uso rutinario de la profilaxis de la úlcera de estrés en niños críticamente enfermos con shock/choque séptico u otra disfunción orgánica asociada a sepsis, excepto en pacientes de alto riesgo (recomendación débil, evidencia de muy baja calidad).

Observaciones: aunque no se recomienda la profilaxis de rutina con úlcera de estrés, algunos pacientes de alto riesgo pueden beneficiarse de la profilaxis de úlcera de estrés. Los estudios han respaldado el beneficio de la profilaxis de la úlcera por estrés cuando la tasa de sangrado clínicamente importante es aproximadamente del 13%.

Justificación: la profilaxis de la úlcera de estrés no debe administrarse de manera rutinaria a niños con shock/choque séptico u otra disfunción orgánica asociada a la sepsis, ya que faltan pruebas de beneficio [497] y pueden aumentar el riesgo de efectos adversos, como neumonía o infección por *C. difficile* (anteriormente *Clostridium*) [498]. En lugar de la administración universal de rutina de la profilaxis de la úlcera de estrés, se debe evaluar a los pacientes individuales por la presencia de factores de riesgo de hemorragia gastrointestinal clínicamente importante.

Estos incluyen disfunción orgánica múltiple [499], ventilación mecánica prolongada (> 48 h), coagulopatía, shock/choque persistente y tratamiento con corticosteroides y agentes antiinflamatorios no esteroideos [500].

El riesgo de sangrado gastrointestinal también se reduce por la protección de la mucosa introducida por la alimentación gástrica. Por lo tanto, la nutrición enteral temprana podría ser una alternativa viable a la profilaxis farmacológica de la úlcera de estrés. Un metaanálisis de 1836 pacientes adultos con nutrición enteral informó que la profilaxis farmacológica de la úlcera de estrés no cambió significativamente el riesgo de hemorragia gastrointestinal. En particular, en



Traducción: Pilar Arias¹, Daniela de Souza¹, Jaime Fernández-Sarmiento¹, Gustavo Gonzalez¹, Juan Camilo Jaramillo-Bustamante², Manuel Munaico¹, Roberto Jabornisky¹

¹Comité de Sepsis SLACIP

²Universidad de Antioquia

aquellos pacientes que recibieron nutrición enteral y fueron tratados con profilaxis de úlcera de estrés, el riesgo de neumonía aumentó en comparación con los pacientes no tratados con profilaxis de úlcera de estrés (OR, 2.81; IC 95%, 1.2-6.6) [501] (Suplementario Tabla 36, Suplemento Digital 1, <http://links.lww.com/PCC/B139>).

77. Sugerimos contra la profilaxis rutinaria de trombosis venosa profunda (TVP) (mecánica o farmacológica) en niños críticamente enfermos con shock/choque séptico u otra disfunción orgánica asociada a sepsis, pero los beneficios potenciales pueden superar los riesgos y costos en poblaciones específicas (recomendación débil, baja calidad de evidencia)

Justificación: Un ECA abierto de heparina de bajo peso molecular para prevenir la trombosis asociada a CVC en la UCIP se terminó temprano debido a un reclutamiento deficiente [502]. Once de 78 pacientes (14.1%) asignados al azar a reviparina tenían TVP probada en venograma versus 10 de 80 controles (12.5%) (OR, 1.15; IC 95%, 0.42–3.23). Todos los eventos adversos (hemorragia mayor o muerte) ocurrieron en el grupo de control y no se produjeron muertes por tromboembolismo venoso. (Tabla 37 complementaria, Suplemento Digital 1, <http://links.lww.com/PCC/B139>). Una revisión sistemática posterior encontró que la calidad de la evidencia es baja y que la eficacia de bajo nivel molecular

Se desconoce el peso de la heparina para prevenir la trombosis asociada a CVC [503]. Es importante resaltar que estos estudios fueron específicos para niños con CVC que pueden o no haber tenido sepsis y que pueden no aplicarse al riesgo tromboembólico general en niños con sepsis.

Aunque los CVC representan el principal factor de riesgo para TVP en bebés [504], los niños mayores pueden tener otros factores de riesgo. Por ejemplo, el riesgo de TVP aumenta en la adolescencia, la obesidad, el cáncer y en aquellos con múltiples afecciones médicas, especialmente enfermedades renales y cardíacas [505, 506]. En la actualidad, se desconoce si ciertas poblaciones de niños de alto riesgo con sepsis pueden beneficiarse de la profilaxis de la TVP.

Brechas de conocimiento y oportunidades de investigación.



Traducción: Pilar Arias¹, Daniela de Souza¹, Jaime Fernández-Sarmiento¹, Gustavo Gonzalez¹, Juan Camilo Jaramillo-Bustamante², Manuel Munaico¹, Roberto Jabornisky¹

¹Comité de Sepsis SLACIP

²Universidad de Antioquía

Este informe del panel de pautas pediátricas del SSC cubre cinco áreas temáticas principales (es decir, reconocimiento temprano e infección, hemodinámica, ventilación, terapias endocrinas y metabólicas y terapias complementarias) con un total de 77 recomendaciones derivadas de 67 preguntas PICO. En la revisión de estos análisis basados en evidencia, está claro que, para muchas preguntas PICO, la revisión de la literatura no pudo identificar datos suficientes para desarrollar recomendaciones fuertes (o incluso débiles en algunos casos) para niños en estado crítico con shock/choque séptico u otra sepsis. disfunción orgánica asociada. Estas pautas pediátricas de SSC, al mismo tiempo, también identificaron lagunas que pueden informar futuras oportunidades de investigación. A medida que una nueva investigación presente una base de evidencia, se puede usar para desarrollar futuras revisiones de las pautas pediátricas de SSC, creando un ciclo diseñado para aumentar la evidencia y aumentar el número de recomendaciones sólidas en el futuro. Se necesita mayor claridad tanto de los estudios de fisiopatología informativos como de ECA bien diseñados, y los panelistas los han enumerado en el texto. El diseño de investigaciones futuras significativas y efectivas debe basarse en las necesidades identificadas por la experiencia clínica colectiva dentro del panel.

En general, el proceso de desarrollo de las guías pediátricas del SSC generó al menos 29 preguntas de fisiopatología que justifican estudios adicionales y 23 ECA (es decir, un total de 52 estudios). Presentamos estas preguntas como oportunidades de investigación, pero aún no hemos priorizado estas oportunidades en una agenda de investigación formal (Tabla 6). Prevemos que muchas de las preguntas de fisiopatología pueden ser abordadas por grupos de investigación individuales, y esperamos que el documento de pautas para niños del SSC sirva como una plantilla de evidencia actual y la mejor manera de llenar los vacíos en nuestro conocimiento. Por el contrario, los ECA necesarios necesitarán un esfuerzo nacional / internacional coordinado y nuestra comunidad deberá priorizar los estudios más apropiados en las diferentes fases de la gestión (es decir, reconocimiento, reanimación con líquidos, las primeras 48 h).

Tablas

Tabla 1 Determinación de la calidad de la evidencia



Traducción: Pilar Arias¹, Daniela de Souza¹, Jaime Fernández-Sarmiento¹, Gustavo Gonzalez¹, Juan Camilo Jaramillo-Bustamante², Manuel Munaico¹, Roberto Jabornisky¹

¹Comité de Sepsis SLACIP

²Universidad de Antioquia

Metodología subyacente
Alto: revisiones sistemáticas, ECA
Moderado: ECA degradados o estudios observacionales actualizados
Bajo: estudios de cohorte observacionales prospectivos bien realizados
Muy bajo: estudios de cohortes observacionales degradados, estudios de casos y controles, series de casos u opiniones de expertos u otra evidencia
Factores que pueden disminuir la fuerza de la evidencia
Características metodológicas de los ECA disponibles que sugieren una alta probabilidad de sesgo
La inconsistencia de los resultados, incluidos los problemas con los análisis de subgrupos
Indirección de la evidencia (población diferente, intervención, control, resultados, comparación)
Imprecisión de resultados
Alta probabilidad de sesgo de informe
Factores que pueden aumentar la fuerza de la evidencia
Gran magnitud del efecto (evidencia directa, riesgo relativo > 2 sin factores de confusión posibles)
Magnitud de efecto muy grande con riesgo relativo > 5 y sin amenazas a la validez (en dos niveles)
Gradiente dosis-respuesta

ECA: ensayo clínico aleatorizado

Tabla 2 Implicaciones de la fuerza de las recomendaciones

Categoría	Fuerza	Calidad de la evidencia	Implicaciones para los pacientes	Implicaciones para los médicos	Implicaciones para quienes formulan políticas
Recomendación Fuerte	Fuerte	Generalmente alto o moderado	La mayoría de las personas en esta situación querrían el curso de acción recomendado, y solo una pequeña proporción no	La mayoría de las personas deben recibir el curso de acción recomendado. No es probable que se necesiten ayudas formales para la toma de decisiones para ayudar a las personas a tomar decisiones consistentes con	Se puede adaptar como política en la mayoría de las situaciones, incluso para su uso como indicadores de desempeño



Traducción: Pilar Arias¹, Daniela de Souza¹, Jaime Fernández-Sarmiento¹, Gustavo Gonzalez¹, Juan Camilo Jaramillo-Bustamante², Manuel Munaico¹, Roberto Jabornisky¹

¹Comité de Sepsis SLACIP

²Universidad de Antioquia

				sus valores y preferencias	
Recomendación débil	Débiles	Ninguna	La mayoría de las personas en esta situación querrían el curso de acción sugerido, pero muchos no	Es probable que diferentes opciones sean apropiadas para diferentes pacientes, y la terapia debe adaptarse a las circunstancias individuales del paciente, como los valores y preferencias de los pacientes o sus familiares.	Las políticas probablemente serán variables
Declaración de mejores prácticas	Fuerte	Sin clasificar	Igual que la recomendación fuerte	Igual que la recomendación fuerte	Igual que la recomendación fuerte
En nuestra declaración de práctica	No es una recomendación	NA	NA	NA	NA

NA no aplicable

Tabla 3 Criterios para la declaración de mejores prácticas

Criterios para la declaración de mejores prácticas
1- ¿La declaración es clara y procesable?
2- ¿Es necesario el mensaje?
3- ¿El beneficio neto (o daño) es inequívoco?
4- ¿Es difícil reunir y resumir la evidencia?
5- ¿Es explícita la razón?

Modificado de Guyatt et al. [30]

Tabla 4. Definiciones para la terapia antimicrobiana empírica, dirigida / definitiva, de amplio espectro y con múltiples fármacos.

Término	Definición	Comentario
Terapia antimicrobiana empírica	La terapia antimicrobiana inicial comenzó por sospecha de infección en ausencia de una identificación microbiológica definitiva del patógeno.	La terapia empírica puede consistir en agentes únicos o múltiples, pero debe ser de amplio espectro en la naturaleza. La terapia antimicrobiana empírica debe basarse en la epidemiología del patógeno local, regional o nacional y los factores de riesgo del paciente.
Terapia antimicrobiana dirigida / definitiva	Terapia antimicrobiana dirigida a patógenos específicos, generalmente después de la identificación microbiológica	La terapia dirigida / definitiva puede consistir en agentes únicos o múltiples, pero no debe ser más amplia de lo requerido para tratar el (los) patógeno (s) específico (s) después de la identificación microbiológica



Traducción: Pilar Arias¹, Daniela de Souza¹, Jaime Fernández-Sarmiento¹, Gustavo Gonzalez¹, Juan Camilo Jaramillo-Bustamante², Manuel Munaico¹, Roberto Jabornisky¹

¹Comité de Sepsis SLACIP

²Universidad de Antioquía

Terapia antimicrobiana de amplio espectro.	Un régimen antimicrobiano con actividad contra múltiples grupos diferentes de bacterias u otros patógenos considerados causas probables de la presentación clínica.	La terapia antimicrobiana de amplio espectro puede consistir en agentes únicos o múltiples
Terapia antimicrobiana con múltiples fármacos.	Se necesita más de un agente antimicrobiano para (1) expandir el espectro de cobertura para incluir patógenos adicionales (por ejemplo, vancomicina para <i>Staphylococcus aureus</i> resistente a la metilina; (2) disminuir la probabilidad de resistencia a cualquier agente único en particular (por ejemplo, para pacientes con organismos conocidos o de alto riesgo de resistencia a múltiples fármacos); o (3) proporcionar sinergia para tratar un patógeno sospechoso o conocido	

Tabla 5 Rangos normales para monitoreo avanzado

Variable	Fórmula	Rango normal	Unidades
IC corporal	IC = gasto cardíaco / área de superficie	3.5–5.5	L / min / m ²
SI cardíaca	IS = IC / frecuencia	30–60	ml / m ²
IRVS	IRVS= 80 × (presión arterial media – presión venosa central) / IC	800–1600	dinas-s / cm ⁵ / m ²

IC: Índice cardíaco, IS: Índice Sistólico, IRVS: Índice de Resistencia Vascular Sistémica

Tabla 6 Brechas de conocimiento y oportunidades de investigación [consulte las recomendaciones numeradas en las pautas y el Apéndice 1)

Subgrupo	Fisiopatología	Ensayos clínicos
Detección, diagnóstico y manejo sistemático de la sepsis: cuatro estudios de fisiopatología y dos ECA	Algoritmos de la herramienta de detección MC para reconocer el deterioro clínico (ver Rec 1) Definir el nivel óptimo de hiperlactatemia (ver Rec 2) Protocolo / directriz para el manejo (véase la Rec. 3) Nuevas tecnologías moleculares en la identificación de patógenos antes de la positividad del hemocultivo o después de la administración de antibióticos (ver Rec 4)	Reconocimiento de sepsis pediátrica (ver Rec 1) La medición inicial o en serie del lactato en sangre informa directamente la evaluación y / o el manejo (ver Rec 2)
Terapia antimicrobiana: siete estudios de fisiopatología	La definición de antimicrobianos "oportunos" en un paquete de atención inicial (véanse las Recomendaciones 5 y 6)	



Traducción: Pilar Arias¹, Daniela de Souza¹, Jaime Fernández-Sarmiento¹, Gustavo Gonzalez¹, Juan Camilo Jaramillo-Bustamante², Manuel Munaico¹, Roberto Jabornisky¹

¹Comité de Sepsis SLACIP

²Universidad de Antioquía

	<p>Métricas de QI para evaluar antimicrobianos innecesarios (ver Rec. 7)</p> <p>Umbrales de tasa de resistencia a los antimicrobianos para ayudar a decidir cuándo es necesaria la adición de un glucopéptido o un segundo agente gramnegativo (véanse las Rec. 10 y 11)</p> <p>Alteración en la farmacocinética y farmacodinámica de los antimicrobianos (véase la Rec. 12)</p> <p>La relación entre los programas de administración de antimicrobianos y una disminución de la resistencia a los antimicrobianos (ver Rec. 13)</p> <p>El uso de procalcitonina como guía para la terapia antimicrobiana y relación con el resultado (ver Rec. 13)</p> <p>Los determinantes de la duración óptima de la terapia antimicrobiana (ver Rec. 14)</p>	
Control de fuente: uno de los estudios de fisiopatología	Papel del control de la fuente (véanse las Recomendaciones 15 y 16)	
Fluidoterapia: un estudio de fisiopatología y dos ECA	Características del reconocimiento temprano de la sobrecarga de líquidos (ver Rec. 17-19)	<p>Marcadores clínicos del gasto cardíaco para guiar la reanimación con líquidos (ver Rec. 17-19)</p> <p>Cristaloide equilibrado vs solución salina al 0.9% (ver Rec 21)</p>
Monitoreo hemodinámico: dos ECA		<p>Objetivos hemodinámicos específicos (> 5 ° vs > 50 ° percentil de presión arterial media) (ver Rec. 24)</p> <p>Reanimación guiada por lactato (véase la Rec. 27)</p>
Medicamentos vasoactivos: tres estudios de fisiopatología.	<p>La elección de la infusión vasoactiva de primera línea (ver Rec. 30)</p> <p>El umbral óptimo para usar la infusión continua de vasopresina (ver Rec. 32)</p> <p>El uso y los efectos de los inodilatadores (ver Rec. 33)</p>	
Ventilación: cuatro estudios de fisiopatología y cinco ECA	<p>Modalidades no invasivas para identificar la necesidad de ventilación mecánica temprana (ver Rec 36)</p> <p>¿La ventilación mecánica no invasiva temprana versus la ventilación mecánica invasiva</p>	<p>Intubación endotraqueal temprana versus tardía para choque refractario sin insuficiencia respiratoria (ver Rec. 34).</p> <p>Durante la ventilación mecánica, estrategia de PEEP baja vs</p>



Traducción: Pilar Arias¹, Daniela de Souza¹, Jaime Fernández-Sarmiento¹, Gustavo Gonzalez¹, Juan Camilo Jaramillo-Bustamante², Manuel Munaico¹, Roberto Jabornisky¹

¹Comité de Sepsis SLACIP

²Universidad de Antioquía

	<p>en los PARDS inducidos por sepsis mitiga la necesidad de una ventilación mecánica invasiva posterior (ver Rec 36)</p> <p>Durante la ventilación mecánica, estrategia de PEEP baja vs moderada para PARDS inducida por sepsis (ver Rec. 37)</p> <p>El uso de maniobras de reclutamiento en ventilación mecánica para PARDS inducida por sepsis (ver Rec 38)</p>	<p>moderada para PARDS inducida por sepsis (ver Rec. 37)</p> <p>Durante la ventilación mecánica, la posición prona en PARDS severos inducidos por sepsis (el ECA actual necesitará un análisis secundario de este subgrupo) (ver Rec 39)</p> <p>Ventilación oscilatoria de alta frecuencia versus ventilación mecánica convencional en PARDS grave inducida por sepsis (el ECA actual necesitará un análisis secundario de este subgrupo) (ver Rec. 42)</p> <p>Agente bloqueante neuromuscular durante la ventilación mecánica para los PARDS graves inducidos por sepsis (el ECA actual necesitará un análisis secundario de este subgrupo) (ver Rec 43)</p>
Intercambio de plasma, reemplazo renal y soporte extracorpóreo: dos estudios de fisiopatología y dos ECA	<p>Tiempo y enfoque óptimos para ECMO en choque refractario (ver Rec 74)</p> <p>Para definir una candidatura óptima previa a la ECMO (ver Recomendaciones 73 y 74)</p>	<p>Intercambio de plasma en niños con shock séptico o disfunción orgánica asociada a sepsis con insuficiencia orgánica asociada a trombocitopenia (ver Rec 70)</p> <p>Terapia de reemplazo renal versus diuréticos en las primeras 48 h en niños con shock séptico u otra disfunción orgánica asociada a sepsis (véanse las Recomendaciones 71 a 72)</p>
Inmunoglobulinas		
Profilaxis: un ECA		Profilaxis de úlcera de estrés en relación con la alimentación en niños con shock séptico u otra disfunción orgánica asociada a sepsis (ver Rec 76)

ECMO: Oxigenación con membrana extracorpórea, PARDS: síndrome de distrés respiratorio agudo pediátrico, PEEP: presión positiva al final de la espiración, MC mejora de la calidad, ECA: ensayo clínico aleatorizado, Rec: número de recomendación

Bibliografía

1. Fleischmann-Struzek C, Goldfarb DM, Schlattmann P et al (2018) The global burden of paediatric and neonatal sepsis: a systematic review. *Lancet Respir Med* 6:223–230
2. Balamuth F, Weiss SL, Neuman MI et al (2014) Pediatric severe sepsis in U.S. children's hospitals. *Pediatr Crit Care Med* 15:798–805
3. Odetola FO, Gebremariam A, Freed GL (2007) Patient and hospital correlates of clinical outcomes and resource utilization in severe pediatric sepsis. *Pediatrics* 119:487–494



Traducción: Pilar Arias¹, Daniela de Souza¹, Jaime Fernández-Sarmiento¹, Gustavo Gonzalez¹, Juan Camilo Jaramillo-Bustamante², Manuel Munaico¹, Roberto Jabornisky¹

¹Comité de Sepsis SLACIP

²Universidad de Antioquia

4. Ruth A, McCracken CE, Fortenberry JD et al (2014) Pediatric severe sepsis: current trends and outcomes from the Pediatric Health Information Systems database. *Pediatr Crit Care Med* 15:828–838
5. Weiss SL, Fitzgerald JC, Pappachan J, Sepsis Prevalence, Outcomes, and Therapies (SPROUT) Study Investigators and Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators (PALISI) Network et al (2015) Global epidemiology of pediatric severe sepsis: The sepsis prevalence, outcomes, and therapies study. *Am J Respir Crit Care Med* 191:1147–1157
6. Schlapbach LJ, Straney L, Alexander J, ANZICS Paediatric Study Group et al (2015) mortality related to invasive infections, sepsis, and septic shock in critically ill children in Australia and New Zealand, 2002–13: a multicentre retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis* 15:46–54
7. Ames SG, Davis BS, Angus DC et al (2018) Hospital variation in risk adjusted pediatric sepsis mortality. *Pediatr Crit Care Med* 19:390–396
8. Evans IVR, Phillips GS, Alpern ER et al (2018) Association between the New York sepsis care mandate and in-hospital mortality for pediatric sepsis. *JAMA* 320:358–367
9. Prout AJ, Talisa VB, Carcillo JA et al (2018) Children with chronic disease bear the highest burden of pediatric sepsis. *J Pediatr* 199(194–199):e1
10. Morin L, Ray S, Wilson C, ESPNIC Refractory Septic Shock Definition Taskforce the Infection Systemic Inflammation Sepsis section of ESPNIC et al (2016) Refractory septic shock in children: a European Society of Paediatric and Neonatal Intensive Care definition. *Intensive Care Med* 42:1948–1957
11. Schlapbach LJ, MacLaren G, Festa M, Australian & New Zealand Intensive Care Society (ANZICS) Centre for Outcomes & Resource Evaluation (CORE) and Australian & New Zealand Intensive Care Society (ANZICS) Paediatric Study Group et al (2017) Prediction of pediatric sepsis mortality within 1 h of intensive care admission. *Intensive Care Med* 43:1085–1096
12. Weiss SL, Balamuth F, Hensley J et al (2017) The epidemiology of hospital death following pediatric severe sepsis: when, why, and how children with sepsis die. *Pediatr Crit Care Med* 18:823–830
13. Cvetkovic M, Lutman D, Ramnarayan P et al (2015) Timing of death in children referred for intensive care with severe sepsis: implications for interventional studies. *Pediatr Crit Care Med* 16:410–417
14. World Health Organization: Guideline (2016) Updates on paediatric emergency triage, assessment and treatment: care of critically-ill children. Geneva, Switzerland, World Health Organization. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK350523/>. Accessed 18 Aug 2019
15. Davis AL, Carcillo JA, Aneja RK et al (2017) The American college of critical care medicine clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock: executive summary. *Pediatr Crit Care Med* 18:884–890
16. NICE. National Institute for Health and Care Excellence (2016) Sepsis: recognition, diagnosis and early Management (NICE Guideline 51). <https://www.nice.org.uk/guidance/ng51>. Accessed 18 Aug 2019



Traducción: Pilar Arias¹, Daniela de Souza¹, Jaime Fernández-Sarmiento¹, Gustavo Gonzalez¹, Juan Camilo Jaramillo-Bustamante², Manuel Munaico¹, Roberto Jabornisky¹

¹Comité de Sepsis SLACIP

²Universidad de Antioquia

17. Goldstein B, Giroir B, Randolph A, International Consensus Conference on Pediatric Sepsis (2005) International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med* 6:2–8
18. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW et al (2016) The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA* 315:801–810
19. Matics TJ, Sanchez-Pinto LN (2017) Adaptation and validation of a pediatric sequential organ failure assessment score and evaluation of the sepsis-3 definitions in critically ill children. *JAMA Pediatr* 171:e172352
20. Schlapbach LJ, Straney L, Bellomo R et al (2018) 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* 44:179–188
21. Schlapbach LJ, Kissoon N (2018) Defining pediatric sepsis. *JAMA Pediatr* 172:312–314
22. Leteurtre S, Duhamel A, Salleron J, Groupe Francophone de Réanimation et d'Urgences Pédiatriques (GFRUP) et al (2013) PELOD-2: an update of the PEdiatric logistic organ dysfunction score. *Crit Care Med* 41:1761–1773
23. Proulx F, Gauthier M, Nadeau D et al (1994) Timing and predictors of death in pediatric patients with multiple organ system failure. *Crit Care Med* 22:1025–1031
24. Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference Group (2015) Pediatric acute respiratory distress syndrome: consensus recommendations from the pediatric acute lung injury consensus conference. *Pediatr Crit Care Med* 16:428–439
25. Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, Cochrane Bias Methods Group; Cochrane Statistical Methods Group et al (2011) The cochrane collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 343:d5928
26. Wells G, Shea B, O'Connell D et al (2009) The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. http://www.ohri.ca/progr_ams/clinical_epidemiology/oxford.htm. Accessed 18 Aug 2019
27. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, GRADE Working Group: GRADE et al (2008) An emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 336:924–926
28. Neumann I, Brignardello-Petersen R, Wiercioch W et al (2016) The GRADE evidence-to-decision framework: a report of its testing and application in 15 international guideline panels. *Implement Sci* 11:93
29. Alexander PE, Gionfriddo MR, Li SA et al (2016) A number of factors explain why WHO guideline developers make strong recommendations inconsistent with GRADE guidance. *J Clin Epidemiol* 70:111–122
30. Guyatt GH, Schünemann HJ, Djulbegovic B et al (2015) Guideline panels should not GRADE good practice statements. *J Clin Epidemiol* 68:597–600
31. Paul R, Melendez E, Stack A et al (2014) Improving adherence to PALS septic shock guidelines. *Pediatrics* 133:e1358–e1366
32. Paul R, Neuman MI, Monuteaux MC et al (2012) Adherence to PALS sepsis guidelines and hospital length of stay. *Pediatrics* 130:e273–e280



Traducción: Pilar Arias¹, Daniela de Souza¹, Jaime Fernández-Sarmiento¹, Gustavo Gonzalez¹, Juan Camilo Jaramillo-Bustamante², Manuel Munaico¹, Roberto Jabornisky¹

¹Comité de Sepsis SLACIP

²Universidad de Antioquía

33. Lane RD, Funai T, Reeder R et al (2016) High reliability pediatric septic shock quality improvement initiative and decreasing mortality. *Pediatrics* 138:e20154153
34. Balamuth F, Weiss SL, Fitzgerald JC et al (2016) Protocolized treatment is associated with decreased organ dysfunction in pediatric severe sepsis. *Pediatr Crit Care Med* 17:817–822.
35. Akcan Arıkan A, Williams EA, Graf JM et al (2015) Resuscitation bundle in pediatric shock decreases acute kidney injury and improves outcomes. *J Pediatr* 167(1301–1305):e1
36. Cruz AT, Perry AM, Williams EA et al (2011) Implementation of goal-directed therapy for children with suspected sepsis in the emergency department. *Pediatrics* 127:e758–e766
37. Scott HF, Deakynne SJ, Woods JM et al (2015) The prevalence and diagnostic utility of systemic inflammatory response syndrome vital signs in a pediatric emergency department. *Acad Emerg Med* 22:381–389
38. Parshuram CS, Dryden-Palmer K, Farrell C, Canadian Critical Care Trials Group and the EPOCH Investigators et al (2018) Effect of a pediatric early warning system on all-cause mortality in hospitalized pediatric patients: The EPOCH randomized clinical trial. *JAMA* 319:1002–1012
39. Moore LJ, Jones SL, Kreiner LA et al (2009) Validation of a screening tool for the early identification of sepsis. *J Trauma* 66:1539–1546
40. Sepanski RJ, Godambe SA, Mangum CD et al (2014) Designing a pediatric severe sepsis screening tool. *Front Pediatr* 2:56
41. Balamuth F, Alpern ER, Abbadessa MK et al (2017) Improving recognition of pediatric severe sepsis in the emergency department: contributions of a vital sign-based electronic alert and bedside clinician identification. *Ann Emerg Med* 70(759–768):e2
42. Bradshaw C, Goodman I, Rosenberg R et al (2016) Implementation of an inpatient pediatric sepsis identification pathway. *Pediatrics* 137: e20144082
43. Balamuth F, Alpern ER, Grundmeier RW et al (2015) Comparison of two sepsis recognition methods in a pediatric emergency department. *Acad Emerg Med* 22:1298–1306
44. Schlapbach LJ, Weiss SL, Wolf J (2019) Reducing collateral damage from mandates for time to antibiotics in pediatric sepsis-*primum non nocere*. *JAMA Pediatr* 173:409–410
45. Leigh S, Grant A, Murray N et al (2019) The cost of diagnostic uncertainty: a prospective economic analysis of febrile children attending an NHS emergency department. *BMC Med* 17:48
46. Duncan H, Hutchison J, Parshuram CS (2006) The pediatric early warning system score: a severity of illness score to predict urgent medical need in hospitalized children. *J Crit Care* 21:271–278
47. Chapman SM, Wray J, Oulton K et al (2017) ‘The Score Matters’: wide variations in predictive performance of 18 paediatric track and trigger systems. *Arch Dis Child* 102:487–495
48. Lambert V, Matthews A, MacDonell R et al (2017) Paediatric early warning systems for detecting and responding to clinical deterioration in children: a systematic review. *BMJ Open* 7: e014497



Traducción: Pilar Arias¹, Daniela de Souza¹, Jaime Fernández-Sarmiento¹, Gustavo Gonzalez¹, Juan Camilo Jaramillo-Bustamante², Manuel Munaico¹, Roberto Jabornisky¹

¹Comité de Sepsis SLACIP

²Universidad de Antioquía

49. Hernandez G, Bellomo R, Bakker J (2019) The ten pitfalls of lactate clearance in sepsis. *Intensive Care Med* 45:82–85
50. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W et al (2017) Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Intensive Care Med* 43:304–377
51. Levy MM, Evans LE, Rhodes A (2018) The surviving sepsis campaign bundle: 2018 update. *Intensive Care Med* 44:925–928
52. Bai Z, Zhu X, Li M et al (2014) Effectiveness of predicting in-hospital mortality in critically ill children by assessing blood lactate levels at admission. *BMC Pediatr* 14:83
53. Chen M, Lu X, Hu L et al (2017) Development and validation of a mortality risk model for pediatric sepsis. *Medicine (Baltimore)* 96: e6923
54. Scott HF, Brou L, Deakyne SJ et al (2017) Association between early lactate levels and 30-day mortality in clinically suspected sepsis in children. *JAMA Pediatr* 171:249–255
55. Schlapbach LJ, MacLaren G, Straney L (2017) Venous vs arterial lactate and 30-day mortality in pediatric sepsis. *JAMA Pediatr* 171:813
56. Scott HF, Brou L, Deakyne SJ et al (2016) Lactate clearance and normalization and prolonged organ dysfunction in pediatric sepsis. *J Pediatr* 170(149–155): e1
57. Kortz TB, Axelrod DM, Chisti MJ et al (2017) 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* 12:e0181160
58. Long E, Babl FE, Angley E et al (2016) A prospective quality improvement study in the emergency department targeting paediatric sepsis. *Arch Dis Child* 101:945–950
59. Workman JK, Ames SG, Reeder RW et al (2016) Treatment of pediatric septic shock with the surviving sepsis campaign guidelines and PICU patient outcomes. *Pediatr Crit Care Med* 17:e451–e458
60. Larsen GY, Mecham N, Greenberg R (2011) An emergency department septic shock protocol and care guideline for children initiated at triage. *Pediatrics* 127:e1585–e1592
61. Tuuri RE, Gehrig MG, Busch CE et al (2016) “Beat the Shock Clock”: an interprofessional team improves pediatric septic shock care. *Clin Pediatr (Phila)* 55:626–638
62. McMullan BJ, Bowen A, Blyth CC et al (2016) Epidemiology and mortality of *Staphylococcus aureus* bacteremia in Australian and New Zealand children. *JAMA Pediatr* 170:979–986
63. Weiss SL, Fitzgerald JC, Balamuth F et al (2014) Delayed antimicrobial therapy increases mortality and organ dysfunction duration in pediatric sepsis. *Crit Care Med* 42:2409–2417
64. Martínón-Torres F, Salas A, Rivero-Calle I, EUCLIDS Consortium et al (2018) Life-threatening infections in children in Europe (the EUCLIDS project): a prospective cohort study. *Lancet Child Adolesc Health* 2:404–414
65. Agyeman PKA, Schlapbach LJ, Giannoni E, Swiss Pediatric Sepsis Study et al (2017) Epidemiology of blood culture-proven bacterial sepsis in children in Switzerland: A population-based cohort study. *Lancet Child Adolesc Health* 1:124–133



Traducción: Pilar Arias¹, Daniela de Souza¹, Jaime Fernández-Sarmiento¹, Gustavo Gonzalez¹, Juan Camilo Jaramillo-Bustamante², Manuel Munaico¹, Roberto Jabornisky¹

¹Comité de Sepsis SLACIP

²Universidad de Antioquia

66. Lucignano B, Ranno S, Liesenfeld O et al (2011) Multiplex PCR allows rapid and accurate diagnosis of bloodstream infections in newborns and children with suspected sepsis. *J Clin Microbiol* 49:2252–2258
67. Rhee C, Filbin MR, Massaro AF, Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Prevention Epicenters Program et al (2018) Compliance with the national SEP-1 quality measure and association with sepsis outcomes: a multicenter retrospective cohort study. *Crit Care Med* 46:1585–1591
68. Kumar A, Roberts D, Wood KE et al (2006) Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 34:1589–1596
69. Ferrer R, Martin-Loeches I, Phillips G et al (2014) Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour: results from a guideline-based performance improvement program. *Crit Care Med* 42:1749–1755
70. Barie PS, Hydo LJ, Shou J et al (2005) Influence of antibiotic therapy on mortality of critical surgical illness caused or complicated by infection. *Surg Infect (Larchmt)* 6:41–54
71. Barochia AV, Cui X, Vitberg D et al (2010) Bundled care for septic shock: an analysis of clinical trials. *Crit Care Med* 38:668–678
72. Gaieski DF, Mikkelsen ME, Band RA et al (2010) Impact of time to antibiotics on survival in patients with severe sepsis or septic shock in whom early goal-directed therapy was initiated in the emergency department. *Crit Care Med* 38:1045–1053
73. Klompas M, Calandra T, Singer M (2018) Antibiotics for sepsis-finding the equilibrium. *JAMA* 320:1433–1434
74. Mi MY, Klompas M, Evans L (2019) Early administration of antibiotics for suspected sepsis. *N Engl J Med* 380:593–596
75. Kumar A, Ellis P, Arabi Y, Cooperative Antimicrobial Therapy of Septic Shock Database Research Group et al (2009) Initiation of inappropriate antimicrobial therapy results in a fivefold reduction of survival in human septic shock. *Chest* 136:1237–1248
76. Kimberlin D, Brady M, Jackson M et al (2018) American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases Red Book ® 2018. <https://redbook.solutions.aap.org/Book.aspx?bookid=2205>. Accessed 18 Aug 2019
77. Sharland M, Butler K, Cant A et al (2016) European Society for Paediatric Infectious Diseases Manual of Childhood Infections—The Blue Book. <https://global.oup.com/academic/product/manual-of-childhood-infections-9780198729228?cc=gb&lang=en&>. Accessed 18 Aug 2019
78. Lehrnbecher T, Robinson P, Fisher B et al (2017) Guideline for the management of fever and neutropenia in children with cancer and hematopoietic stem-cell transplantation recipients: 2017 update. *J Clin Oncol* 35:2082–2094
79. Iroh Tam PY, Musicha P, Kawaza K et al (2019) Emerging resistance to empiric antimicrobial regimens for pediatric bloodstream infections in Malawi (1998–2017). *Clin Infect Dis* 69:61–68.



Traducción: Pilar Arias¹, Daniela de Souza¹, Jaime Fernández-Sarmiento¹, Gustavo Gonzalez¹, Juan Camilo Jaramillo-Bustamante², Manuel Munaico¹, Roberto Jabornisky¹

¹Comité de Sepsis SLACIP

²Universidad de Antioquia

80. Malosh RE, Martin ET, Heikkinen T et al (2018) Efficacy and safety of oseltamivir in children: systematic review and individual patient data meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Infect Dis* 66:1492–1500
81. Kumar A (2011) Early versus late oseltamivir treatment in severely ill patients with 2009 pandemic influenza A (H1N1): speed is life. *J Antimicrob Chemother* 66:959–963
82. Goodman KE, Lessler J, Cosgrove SE, Antibacterial Resistance Leadership Group et al (2016) a clinical decision tree to predict whether a bacteremic patient is infected with an extended-spectrum β -lactamase producing organism. *Clin Infect Dis* 63:896–903
83. Carapetis JR, Jacoby P, Carville K et al (2014) Effectiveness of clindamycin and intravenous immunoglobulin, and risk of disease in contacts, in invasive group a streptococcal infections. *Clin Infect Dis* 59:358–365
84. Guo Y, Gao W, Yang H et al (2016) De-escalation of empiric antibiotics in patients with severe sepsis or septic shock: a meta-analysis. *Heart Lung* 45:454–459
85. Hamdy RF, Zaoutis TE, Seo SK (2017) Antifungal stewardship considerations for adults and pediatrics. *Virulence* 8:658–672
86. Dierig A, Berger C, Agyeman PKA, Swiss Pediatric Sepsis Study et al (2018) Time-to-positivity of blood cultures in children with sepsis. *Front Pediatr* 6:222
87. Lin GL, McGinley JP, Drysdale SB et al (2018) Epidemiology and immune pathogenesis of viral sepsis. *Front Immunol* 9:2147
88. Paul M, Dickstein Y, Schlesinger A et al (2013) Beta-lactam versus betalactam aminoglycoside combination therapy in cancer patients with neutropenia. *Cochrane Database Syst Rev* 6:CD003038
89. Paul M, Lador A, Grozinsky-Glasberg S et al (2014) Beta lactam antibiotic monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside antibiotic combination therapy for sepsis. *Cochrane Database Syst Rev* 1:CD003344
90. Sjövall F, Perner A, Hylander Møller M (2017) Empirical mono- versus combination antibiotic therapy in adult intensive care patients with severe sepsis—a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *J Infect* 74:331–344
91. Baqui AH, Saha SK, Ahmed AS, Projahnmo Study Group in Bangladesh et al (2015) Safety and efficacy of alternative antibiotic regimens compared with 7 day injectable procaine benzylpenicillin and gentamicin for outpatient treatment of neonates and young infants with clinical signs of severe infection when referral is not possible: a randomised, open-label, equivalence trial. *Lancet Glob Health* 3: e279–e287
92. Metsvaht T, Ilmoja ML, Parm Ü et al (2010) Comparison of ampicillin plus gentamicin vs. penicillin plus gentamicin in empiric treatment of neonates at risk of early onset sepsis. *Acta Paediatr* 99:665–672
93. Pasha YZ, Ahmadpour-Kacho M, Behmadi R et al (2014) 3-day versus 5-day course of intravenous antibiotics for suspected early onset neonatal sepsis: a randomized controlled trial. *Iran J Pediatr* 24:673–678



Traducción: Pilar Arias¹, Daniela de Souza¹, Jaime Fernández-Sarmiento¹, Gustavo Gonzalez¹, Juan Camilo Jaramillo-Bustamante², Manuel Munaico¹, Roberto Jabornisky¹

¹Comité de Sepsis SLACIP

²Universidad de Antioquia

94. Ramasamy S, Biswal N, Bethou A et al (2014) Comparison of two empiric antibiotic regimen in late onset neonatal sepsis—a randomized controlled trial. *J Trop Pediatr* 60:83–86
95. Taheri PA, Eslamieh H, Salamati P (2011) Is ceftizoxime an appropriate surrogate for amikacin in neonatal sepsis treatment? A randomized clinical trial. *Acta Med Iran* 49:499–503
96. Tewari VV, Jain N (2014) Monotherapy with amikacin or piperacillin tazobactam empirically in neonates at risk for early-onset sepsis: a randomized controlled trial. *J Trop Pediatr* 60:297–302
97. Tshefu A, Lokangaka A, Ngaima S, African Neonatal Sepsis Trial (AFRINEST) group et al (2015) Simplified antibiotic regimens compared with injectable procaine benzylpenicillin plus gentamicin for treatment of neonates and young infants with clinical signs of possible serious bacterial infection when referral is not possible: a randomised, open label, equivalence trial. *Lancet* 385:1767–1776
98. Zaidi AK, Tikmani SS, Warraich HJ et al (2012) Community-based treatment of serious bacterial infections in newborns and young infants: a randomized controlled trial assessing three antibiotic regimens. *Pediatr Infect Dis J* 31:667–672
99. Ibrahim SL, Zhang L, Brady TM et al (2015) Low-dose gentamicin for uncomplicated enterococcus faecalis bacteremia may be nephrotoxic in children. *Clin Infect Dis* 61:1119–1124
100. Tamma PD, Turnbull AE, Harris AD et al (2013) Less is more: combination antibiotic therapy for the treatment of gram-negative bacteremia in pediatric patients. *JAMA Pediatr* 167:903–910
101. Falagas ME, Lourida P, Poulidakos P et al (2014) Antibiotic treatment of infections due to carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: systematic evaluation of the available evidence. *Antimicrob Agents Chemother* 58:654–663
102. Bass SN, Bauer SR, Neuner EA et al (2015) Impact of combination antimicrobial therapy on mortality risk for critically ill patients with carbapenem-resistant bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother* 59:3748–3753
103. Chiotos K, Tamma PD, Flett KB et al (2018) Increased 30-day mortality associated with carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in children. *Open Forum Infect Dis* 5:ofy222
104. Baltimore RS, Gewitz M, Baddour LM, American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young and the Council on Cardiovascular and Stroke Nursing et al (2015) Infective endocarditis in childhood: 2015 update: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 132:1487–1515
105. Hanretty AM, Kaur I, Evangelista AT et al (2018) Pharmacokinetics of the meropenem component of meropenem-vaborbactam in the treatment of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection in a pediatric patient. *Pharmacotherapy* 38:e87–e91
106. Costa Pde O, Atta EH, Silva AR (2015) Infection with multidrug-resistant gram-negative bacteria in a pediatric oncology intensive care unit: risk factors and outcomes. *J Pediatr (Rio J)* 91:435–441



Traducción: Pilar Arias¹, Daniela de Souza¹, Jaime Fernández-Sarmiento¹, Gustavo Gonzalez¹, Juan Camilo Jaramillo-Bustamante², Manuel Munaico¹, Roberto Jabornisky¹

¹Comité de Sepsis SLACIP

²Universidad de Antioquía

107. Shankar K, Radhakrishnan V, Vijayakumar V et al (2018) Prevalence of multi-drug resistant organisms in stool of paediatric patients with acute leukaemia and correlation with blood culture positivity: a single institution experience. *Pediatr Blood Cancer* 65
108. Pereira CA, Petrilli AS, Carlesse FA et al (2009) Cefepime monotherapy is as effective as ceftriaxone plus amikacin in pediatric patients with cancer and high-risk febrile neutropenia in a randomized comparison. *J Microbiol Immunol Infect* 42:141–147
109. Petrilli AS, Cypriano M, Dantas LS et al (2003) Evaluation of ticarcillin/clavulanic acid versus ceftriaxone plus amikacin for fever and neutropenia in pediatric patients with leukemia and lymphoma. *Braz J Infect Dis* 7:111–120
110. Daneman N, Low DE, McGeer A et al (2008) At the threshold: defining clinically meaningful resistance thresholds for antibiotic choice in community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 46:1131–1138
111. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Infectious Diseases Society of America; American Thoracic Society et al (2007) Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 44(Suppl 2): S27–S72
112. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Infectious Diseases Society of America et al (2011) Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. *Clin Infect Dis* 52:e18–e55
113. Cies JJ, Moore WS 2nd, Enache A et al (2018) β -lactam therapeutic drug management in the PICU. *Crit Care Med* 46:272–279
114. Nehus EJ, Mizuno T, Cox S et al (2016) Pharmacokinetics of meropenem in children receiving continuous renal replacement therapy: validation of clinical trial simulations. *J Clin Pharmacol* 56:291–297
115. Guilhaumou R, Benaboud S, Bennis Y et al (2019) Optimization of the treatment with beta-lactam antibiotics in critically ill patients guidelines from the French Society of Pharmacology and Therapeutics (Société Française de Pharmacologie et Thérapeutique-SFPT) and the French Society of Anaesthesia and Intensive Care Medicine (Société Française d'Anesthésie et Réanimation-SFAR). *Crit Care* 23:104
116. Roberts JA, Abdul-Aziz MH, Lipman J, International Society of Anti- Infective Pharmacology and the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Study Group of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases et al (2014) Individualised antibiotic dosing for patients who are critically ill: challenges and potential solutions. *Lancet Infect Dis* 14:498–509
117. Udy AA, Varghese JM, Altukroni M et al (2012) Subtherapeutic initial β -lactam concentrations in select critically ill patients: association between augmented renal clearance and low trough drug concentrations. *Chest* 142:30–39
118. Cotta MO, Roberts JA, Lipman J (2015) Antibiotic dose optimization in critically ill patients. *Med Intensiva* 39:563–572



Traducción: Pilar Arias¹, Daniela de Souza¹, Jaime Fernández-Sarmiento¹, Gustavo Gonzalez¹, Juan Camilo Jaramillo-Bustamante², Manuel Munaico¹, Roberto Jabornisky¹

¹Comité de Sepsis SLACIP

²Universidad de Antioquia

119. De Bleecker JL, Meire VI, Declercq W et al (1999) Immunolocalization of tumor necrosis factor-alpha and its receptors in inflammatory myopathies. *Neuromuscul Disord* 9:239–246
120. Van Der Heggen T, Dhont E, Peperstraete H et al (2019) Augmented renal clearance: a common condition in critically ill children. *Pediatr Nephrol* 34:1099–1106
121. Rizk NA, Kanafani ZA, Tabaja HZ et al (2017) Extended infusion of betalactam antibiotics: optimizing therapy in critically-ill patients in the era of antimicrobial resistance. *Expert Rev Anti Infect Ther* 15:645–652
122. Demirjian A, Finkelstein Y, Nava-Ocampo A et al (2013) A randomized controlled trial of a vancomycin loading dose in children. *Pediatr Infect Dis J* 32:1217–1223
123. Godbout EJ, Pakyz AL, Markley JD et al (2018) Pediatric antimicrobial stewardship: state of the art. *Curr Infect Dis Rep* 20:39
124. Weiss CH, Persell SD, Wunderink RG et al (2012) Empiric antibiotic, mechanical ventilation, and central venous catheter duration as potential factors mediating the effect of a checklist prompting intervention on mortality: an exploratory analysis. *BMC Health Serv Res* 12:198
125. Weiss CH, Moazed F, McEvoy CA et al (2011) Prompting physicians to address a daily checklist and process of care and clinical outcomes: a single-site study. *Am J Respir Crit Care Med* 184:680–686
126. Schuetz P, Briel M, Christ-Crain M et al (2012) Procalcitonin to guide initiation and duration of antibiotic treatment in acute respiratory infections: an individual patient data meta-analysis. *Clin Infect Dis* 55:651–662
127. Matthaiou DK, Ntani G, Kontogiorgi M et al (2012) An ESICM systematic review and meta-analysis of procalcitonin-guided antibiotic therapy algorithms in adult critically ill patients. *Intensive Care Med* 38:940–949
128. Prkno A, Wacker C, Brunkhorst FM et al (2013) Procalcitonin-guided therapy in intensive care unit patients with severe sepsis and septic shock—a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 17:R291
129. Westwood M, Ramaekers B, Whiting P et al (2015) Procalcitonin testing to guide antibiotic therapy for the treatment of sepsis in intensive care settings and for suspected bacterial infection in emergency department settings: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess* 19:v–xxv, 1–236
130. Wacker C, Prkno A, Brunkhorst FM et al (2013) Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 13:426–435
131. de Jong E, van Oers JA, Beishuizen A et al (2016) Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Infect Dis* 16:819–827
132. Stocker M, van Herk W, El Helou S, NeoPIInS Study Group et al (2017) Procalcitonin-guided decision making for duration of antibiotic therapy in neonates with suspected early-onset sepsis: a multicentre, randomised controlled trial (NeoPIInS). *Lancet* 390:871–881



Traducción: Pilar Arias¹, Daniela de Souza¹, Jaime Fernández-Sarmiento¹, Gustavo Gonzalez¹, Juan Camilo Jaramillo-Bustamante², Manuel Munaico¹, Roberto Jabornisky¹

¹Comité de Sepsis SLACIP

²Universidad de Antioquia

133. Public Health England (2015) Start Smart—Then Focus. United Kingdom, Public Health England. <https://www.gov.uk/government/publications/antimicrobial-stewardship-start-smart-then-focus#history>. Accessed 18 Aug 2019
134. Bamberger DM (1996) Outcome of medical treatment of bacterial abscesses without therapeutic drainage: review of cases reported in the literature. *Clin Infect Dis* 23:592–603
135. Osmon DR, Berbari EF, Berendt AR, Infectious Diseases Society of America et al (2013) Diagnosis and management of prosthetic joint infection: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 56:e1–e25
136. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, American Heart Association Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and Stroke Council et al (2015) Infective endocarditis in adults: Diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 132:1435–1486
137. Yahav D, Franceschini E, Koppel F, Bacteremia Duration Study Group et al (2019) Seven versus 14 days of antibiotic therapy for uncomplicated gram-negative bacteremia: a noninferiority randomized controlled trial. *Clin Infect Dis* 69:1091–1098
138. Chotiprasitsakul D, Han JH, Cosgrove SE, Antibacterial Resistance Leadership Group et al (2018) Comparing the outcomes of adults with Enterobacteriaceae bacteremia receiving short-course versus prolonged-course antibiotic therapy in a multicenter, propensity score matched cohort. *Clin Infect Dis* 66:172–177
139. Chong YP, Moon SM, Bang KM et al (2013) Treatment duration for uncomplicated *Staphylococcus aureus* bacteremia to prevent relapse: analysis of a prospective observational cohort study. *Antimicrob Agents Chemother* 57:1150–1156
140. Chowdhary G, Dutta S, Narang A (2006) Randomized controlled trial of 7-day vs. 14-day antibiotics for neonatal sepsis. *J Trop Pediatr* 52:427–432
141. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE et al (2011) Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children: executive summary. *Clin Infect Dis* 52:285–292
142. Berrevoets MAH, Kouijzer IJE, Aarntzen EHJG et al (2017) 18F-FDG PET/CT optimizes treatment in *Staphylococcus Aureus* bacteremia and is associated with reduced mortality. *J Nucl Med* 58:1504–1510
143. McMullan BJ, Andresen D, Blyth CC, ANZPID-ASAP group et al (2016) Antibiotic duration and timing of the switch from intravenous to oral route for bacterial infections in children: systematic review and guidelines. *Lancet Infect Dis* 16:e139–e152
144. Alexander VN, Northrup V, Bizzarro MJ (2011) Antibiotic exposure in the newborn intensive care unit and the risk of necrotizing enterocolitis. *J Pediatr* 159:392–397
145. Paganini H, Rodriguez Brieschcke T, Santos P et al (2002) Risk factors for nosocomial candidaemia: a case-control study in children. *J Hosp Infect* 50:304–308



Traducción: Pilar Arias¹, Daniela de Souza¹, Jaime Fernández-Sarmiento¹, Gustavo Gonzalez¹, Juan Camilo Jaramillo-Bustamante², Manuel Munaico¹, Roberto Jabornisky¹

¹Comité de Sepsis SLACIP

²Universidad de Antioquia

146. Zaoutis TE, Prasad PA, Localio AR et al (2010) Risk factors and predictors for candidemia in pediatric intensive care unit patients: implications for prevention. *Clin Infect Dis* 51:e 38–e45
147. Chatterjee A, Modarai M, Naylor NR et al (2018) Quantifying drivers of antibiotic resistance in humans: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 18: e368–e378
148. Brown KA, Khanafer N, Daneman N et al (2013) Meta-analysis of antibiotics and the risk of community-associated *Clostridium difficile* infection. *Antimicrob Agents Chemother* 57:2326–2332
149. Chuang YY, Huang YC, Lee CY et al (2004) Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia in neonatal intensive care units: an analysis of 90 episodes. *Acta Paediatr* 93:786–790
150. Couto RC, Barbosa JA, Pedrosa TM et al (2007) C-reactive proteinguided approach may shorten length of antimicrobial treatment of culture-proven late-onset sepsis: an intervention study. *Braz J Infect Dis* 11:240–245
151. Dimopoulos G, Matthaiou DK, Karageorgopoulos DE et al (2008) Short versus long-course antibacterial therapy for community-acquired pneumonia: a meta-analysis. *Drugs* 68:1841–1854
152. Havey TC, Fowler RA, Daneman N (2011) Duration of antibiotic therapy for bacteremia: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 15: R267
153. Hemels MA, van den Hoogen A, Verboon-Maciolek MA et al (2012) Shortening the antibiotic course for the treatment of neonatal coagulase-negative staphylococcal sepsis: fine with three days? *Neonatology* 101:101–105
154. Karageorgopoulos DE, Valkimadi PE, Kapaskelis A et al (2009) Short versus long duration of antibiotic therapy for bacterial meningitis: a meta-analysis of randomised controlled trials in children. *Arch Dis Child* 94:607–614
155. Kavaliotis J, Manios SG, Kansouzidou A et al (1989) Treatment of childhood bacterial meningitis with ceftriaxone once daily: open, prospective, randomized, comparative study of short-course versus standard length therapy. *Chemotherapy* 35:296–303
156. Lassi ZS, Imdad A, Bhutta ZA (2017) Short-course versus long-course intravenous therapy with the same antibiotic for severe community acquired pneumonia in children aged two months to 59 months. *Cochrane Database Syst Rev* 10:CD008032
157. Lin TY, Chrane DF, Nelson JD et al (1985) Seven days of ceftriaxone therapy is as effective as ten days' treatment for bacterial meningitis. *JAMA* 253:3559–3563
158. Linder N, Lubin D, Hernandez A et al (2013) Duration of vancomycin treatment for coagulase-negative *Staphylococcus* sepsis in very low birth weight infants. *Br J Clin Pharmacol* 76:58–64
159. Martin E, Hohl P, Guggi T et al (1990) Short course single daily ceftriaxone monotherapy for acute bacterial meningitis in children: results of a Swiss multicenter study. Part I: Clinical results. *Infection* 18:70–77



Traducción: Pilar Arias¹, Daniela de Souza¹, Jaime Fernández-Sarmiento¹, Gustavo Gonzalez¹, Juan Camilo Jaramillo-Bustamante², Manuel Munaico¹, Roberto Jabornisky¹

¹Comité de Sepsis SLACIP

²Universidad de Antioquía

160. Molyneux E, Nizami SQ, Saha S, CSF 5 Study Group et al (2011) 5 versus 10 days of treatment with ceftriaxone for bacterial meningitis in children: a double-blind randomised equivalence study. *Lancet* 377:1837–1845
161. Onakpoya IJ, Walker AS, Tan PS et al (2018) Overview of systematic reviews assessing the evidence for shorter versus longer duration antibiotic treatment for bacterial infections in secondary care. *PLoS One* 13:e0194858
162. Park SH, Milstone AM, Diener-West M et al (2014) Short versus prolonged courses of antibiotic therapy for children with uncomplicated Gram-negative bacteraemia. *J Antimicrob Chemother* 69:779–785
163. Rohatgi S, Dewan P, Faridi MMA et al (2017) Seven versus 10 days antibiotic therapy for culture-proven neonatal sepsis: a randomised controlled trial. *J Paediatr Child Health* 53:556–562
164. Roine I, Ledermann W, Foncea LM et al (2000) Randomized trial of four vs. seven days of ceftriaxone treatment for bacterial meningitis in children with rapid initial recovery. *Pediatr Infect Dis J* 19:219–222
165. Singhi P, Kaushal M, Singhi S et al (2002) Seven days vs. 10 days ceftriaxone therapy in bacterial meningitis. *J Trop Pediatr* 48:273–279
166. Tsai MH, Huang YC, Chiu CH et al (2007) Nontyphoidal *Salmonella* bacteremia in previously healthy children: analysis of 199 episodes. *Pediatr Infect Dis J* 26:909–913
167. Yen MH, Huang YC, Chiu CH et al (2002) Duration of antimicrobial therapy for non-typhoid *Salmonella* bacteremia in healthy children. *J Microbiol Immunol Infect* 35:94–98
168. Jernelius H, Zbornik J, Bauer CA (1988) One or three weeks' treatment of acute pyelonephritis? A double-blind comparison, using a fixed combination of pivampicillin plus pivmecillinam. *Acta Med Scand* 223:469–477
169. Pakistan Multicentre Amoxicillin Short Course Therapy (MASCOT) pneumonia study group (2002) Clinical efficacy of 3 days versus 5 days of oral amoxicillin for treatment of childhood pneumonia: a multicenter double-blind trial. *Lancet* 360:835–841
170. Agarwal G, Awasthi S, Kabra SK, ISCAP Study Group et al (2004) Three day versus five day treatment with amoxicillin for non-severe pneumonia in young children: a multicentre randomised controlled trial. *BMJ* 328:791
171. Lagunes L, Encina B, Ramirez-Estrada S (2016) Current understanding in source control management in septic shock patients: a review. *Ann Transl Med* 4:330
172. Martínez ML, Ferrer R, Torrents E, Edusepsis Study Group et al (2017) Impact of source control in patients with severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 45:11–19
173. Fustes-Morales A, Gutierrez-Castrellon P, Duran-Mckinster C et al (2002) Necrotizing fasciitis: report of 39 pediatric cases. *Arch Dermatol* 138:893–899
174. Bingöl-Koloğlu M, Yildiz RV, Alper B et al (2007) Necrotizing fasciitis in children: diagnostic and therapeutic aspects. *J Pediatr Surg* 42:1892–1897
175. Endorf FW, Garrison MM, Klein MB et al (2012) Characteristics, therapies, and outcome of children with necrotizing soft tissue infections. *Pediatr Infect Dis J* 31:221–223



Traducción: Pilar Arias¹, Daniela de Souza¹, Jaime Fernández-Sarmiento¹, Gustavo Gonzalez¹, Juan Camilo Jaramillo-Bustamante², Manuel Munaico¹, Roberto Jabornisky¹

¹Comité de Sepsis SLACIP

²Universidad de Antioquia

176. Nazemi KJ, Buescher ES, Kelly RE Jr et al (2003) Central venous catheter removal versus in situ treatment in neonates with Enterobacteriaceae bacteremia. *Pediatrics* 111:e269–e274
177. Vasudevan C, Oddie SJ, McGuire W (2016) Early removal versus expectant management of central venous catheters in neonates with bloodstream infection. *Cochrane Database Syst Rev* 4:CD008436
178. Rodriguez D, Park BJ, Almirante B, Barcelona Candidemia Project Study Group et al (2007) Impact of early central venous catheter removal on outcome in patients with candidaemia. *Clin Microbiol Infect* 13:788–793
179. Smith PB, Benjamin DK Jr, Cotten CM et al (2008) Is an increased dwell time of a peripherally inserted catheter associated with an increased risk of bloodstream infection in infants? *Infect Control Hosp Epidemiol* 29:749–753
180. Santhanam I, Sangareddi S, Venkataraman S et al (2008) A prospective randomized controlled study of two fluid regimens in the initial management of septic shock in the emergency department. *Pediatr Emerg Care* 24:647–655
181. Sankar J, Ismail J, Sankar MJ et al (2017) Fluid bolus over 15–20 versus 5–10 minutes each in the first hour of resuscitation in children with septic shock: a randomized controlled trial. *Pediatr Crit Care Med* 18:e 435–e445
182. Inwald DP, Canter R, Woolfall K, PERUKI (Paediatric Emergency Research in the UK and Ireland) and PICS SG (Paediatric Intensive Care Society Study Group) et al (2019) Restricted fluid bolus volume in early septic shock: Results of the fluids in shock pilot trial. *Arch Dis Child* 104:426–431
183. Maitland K, Kiguli S, Opoka RO, FEAST Trial Group et al (2011) Mortality after fluid bolus in African children with severe infection. *N Engl J Med* 364:2483–2495
184. Carcillo JA, Davis AL, Zaritsky A (1991) Role of early fluid resuscitation in pediatric septic shock. *JAMA* 266:1242–1245
185. Han YY, Carcillo JA, Dragotta MA et al (2003) Early reversal of pediatric neonatal septic shock by community physicians is associated with improved outcome. *Pediatrics* 112:793–799
186. Carcillo JA, Kuch BA, Han YY et al (2009) Mortality and functional morbidity after use of PALS/APLS by community physicians. *Pediatrics* 124:500–508
187. van Paridon BM, Sheppard C, Garcia GG et al (2015) Timing of antibiotics, volume, and vasoactive infusions in children with sepsis admitted to intensive care. *Crit Care* 19:293
188. Houston KA, George EC, Maitland K (2018) Implications for paediatric shock management in resource-limited settings: a perspective from the FEAST trial. *Crit Care* 22:119
189. Voigt J, Waltzman M, Lottenberg L (2012) Intraosseous vascular access for in-hospital emergency use: a systematic clinical review of the literature and analysis. *Pediatr Emerg Care* 28:185–199
190. de Oliveira CF, de Oliveira DS, Gottschald AF et al (2008) ACCM/PALS haemodynamic support guidelines for paediatric septic shock: an outcomes comparison with and without monitoring central venous oxygen saturation. *Intensive Care Med* 34:1065–1075



Traducción: Pilar Arias¹, Daniela de Souza¹, Jaime Fernández-Sarmiento¹, Gustavo Gonzalez¹, Juan Camilo Jaramillo-Bustamante², Manuel Munaico¹, Roberto Jabornisky¹

¹Comité de Sepsis SLACIP

²Universidad de Antioquia

191. Arya B, Kerstein D, Leu CS et al (2016) Echocardiographic assessment of right atrial pressure in a pediatric and young adult population. *Pediatr Cardiol* 37:558–567
192. Semler MW, Self WH, Wanderer JP, SMART Investigators and the Pragmatic Critical Care Research Group et al (2018) Balanced crystalloids versus saline in critically ill adults. *N Engl J Med* 378:829–839
193. Weiss SL, Keele L, Balamuth F et al (2017) Crystalloid fluid choice and clinical outcomes in pediatric sepsis: a matched retrospective cohort study. *J Pediatr* 182(304–310):e10
194. Emrath ET, Fortenberry JD, Travers C et al (2017) Resuscitation with balanced fluids is associated with improved survival in pediatric severe sepsis. *Crit Care Med* 45:1177–1183
195. Self WH, Semler MW, Wanderer JP, SALT-ED Investigators et al (2018) balanced crystalloids versus saline in noncritically ill adults. *N Engl J Med* 378:819–828
196. Perner A, Haase N, Guttormsen AB et al, 6S Trial Group, Scandinavian Critical Care Trials Group (2012) Hydroxyethyl starch 130/042 versus ringer's acetate in severe sepsis. *N Engl J Med* 367:124–134
197. Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R, CHEST Investigators; Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group et al (2012) Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *N Engl J Med* 367:1901–1911
198. Zarychanski R, Abou-Setta AM, Turgeon AF et al (2013) Association of hydroxyethyl starch administration with mortality and acute kidney injury in critically ill patients requiring volume resuscitation: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 309:678–688
199. McIntyre L (2012) Hydroxyethyl starch for fluid resuscitation. https://criticalcarecanada.com/presentations/2012/hydroxyethyl_starch_for_fluid_resuscitation.pdf. Accessed 18 Aug 2019
200. European Medicines Agency (2018) Hydroxyethyl-starch solutions for infusion to be suspended—CMDh endorses PRAC recommendation. <https://www.ema.europa.eu/en/news/hydroxyethyl-starch-solutions-infusion-be-suspended-cmdhendorses-prac-recommendation>. Accessed 18 Aug 2019
201. Upadhyay M, Singhi S, Murlidharan J et al (2005) Randomized evaluation of fluid resuscitation with crystalloid (saline) and colloid (polymer from degraded gelatin in saline) in pediatric septic shock. *Indian Pediatr* 42:223–231
202. Lamontagne F, Day AG, Meade MO et al (2018) Pooled analysis of higher versus lower blood pressure targets for vasopressor therapy septic and vasodilatory shock. *Intensive Care Med* 44:12–21
203. Davis AL, Carcillo JA, Aneja RK et al (2017) American College of Critical Care Medicine clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock. *Crit Care Med* 45:1061–1093
204. Tibby SM, Hatherill M, Marsh MJ et al (1997) Clinicians' abilities to estimate cardiac index in ventilated children and infants. *Arch Dis Child* 77:516–518
205. Brierley J, Peters MJ (2008) Distinct hemodynamic patterns of septic shock at presentation to pediatric intensive care. *Pediatrics* 122:752–759



Traducción: Pilar Arias¹, Daniela de Souza¹, Jaime Fernández-Sarmiento¹, Gustavo Gonzalez¹, Juan Camilo Jaramillo-Bustamante², Manuel Munaico¹, Roberto Jabornisky¹

¹Comité de Sepsis SLACIP

²Universidad de Antioquia

206. Egan JR, Festa M, Cole AD et al (2005) Clinical assessment of cardiac performance in infants and children following cardiac surgery. *Intensive Care Med* 31:568–573
207. Ranjit S, Kissoon N (2013) Bedside echocardiography is useful in assessing children with fluid and inotrope resistant septic shock. *Indian J Crit Care Med* 17:224–230
208. Ranjit S, Aram G, Kissoon N et al (2014) Multimodal monitoring for hemodynamic categorization and management of pediatric septic shock: a pilot observational study. *Pediatr Crit Care Med* 15:e17–e26
209. Razavi A, Newth CJL, Khemani RG et al (2017) Cardiac output and systemic vascular resistance: clinical assessment compared with a noninvasive objective measurement in children with shock. *J Crit Care* 39:6–10
210. El-Nawawy AA, Abdelmohsen AM, Hassouna HM (2018) Role of echocardiography in reducing shock reversal time in pediatric septic shock: a randomized controlled trial. *J Pediatr (Rio J)* 94:31–39
211. Gan H, Cannesson M, Chandler JR et al (2013) Predicting fluid responsiveness in children: a systematic review. *Anesth Analg* 117:1380–1392
212. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group et al (2001) Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 345:1368–1377
213. Peake SL, Delaney A, Bailey M, ARISE Investigators, ANZICS Clinical Trials Group et al (2014) Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. *N Engl J Med* 371:1496–1506
214. Yealy DM, Kellum JA, Huang DT, ProCESS Investigators et al (2014) A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med* 370:1683–1693
215. Mouncey PR, Osborn TM, Power GS, ProMiSe Trial Investigators et al (2015) Trial of early, goal-directed resuscitation for septic shock. *N Engl J Med* 372:1301–1311
216. Jansen TC, van Bommel J, Schoonderbeek FJ, LACTATE study group et al (2010) Early lactate-guided therapy in intensive care unit patients: a multicenter, open-label, randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 182:752–761
217. Jones AE, Shapiro NI, Trzeciak S, Emergency Medicine Shock Research Network (EMShockNet) Investigators et al (2010) Lactate clearance vs central venous oxygen saturation as goals of early sepsis therapy: a randomized clinical trial. *JAMA* 303:739–746
218. Tian HH, Han SS, Lv CJ, et al (2012) The effect of early goal lactate clearance rate on the outcome of septic shock patients with severe pneumonia. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue* 24:42–45
219. Yu B, Tian HY, Hu ZJ, et al (2013) Comparison of the effect of fluid resuscitation as guided either by lactate clearance rate or by central venous oxygen saturation in patients with sepsis. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue* 25:578–583
220. Lyu X, Xu Q, Cai G et al (2015) Efficacies of fluid resuscitation as guided by lactate clearance rate and central venous oxygen saturation in patients with septic shock. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 95:496–500



Traducción: Pilar Arias¹, Daniela de Souza¹, Jaime Fernández-Sarmiento¹, Gustavo Gonzalez¹, Juan Camilo Jaramillo-Bustamante², Manuel Munaico¹, Roberto Jabornisky¹

¹Comité de Sepsis SLACIP

²Universidad de Antioquía

221. Zhou X, Liu D, Su L et al (2017) Use of stepwise lactate kinetics-oriented hemodynamic therapy could improve the clinical outcomes of patients with sepsis-associated hyperlactatemia. *Crit Care* 21:33
222. Ventura AM, Shieh HH, Bousso A et al (2015) Double-blind prospective randomized controlled trial of dopamine versus epinephrine as first-line vasoactive drugs in pediatric septic shock. *Crit Care Med* 43:2292–2302
223. Ramaswamy KN, Singhi S, Jayashree M et al (2016) Double-blind randomized clinical trial comparing dopamine and epinephrine in pediatric fluid-refractory hypotensive septic shock. *Pediatr Crit Care Med* 17:e502–e512
224. Piva J, Alquati T, Garcia PC et al (1992) Norepinephrine infusion increases urine output in children under sedative and analgesic infusion. *Rev Assoc Med Bras* 2014(60):208–215
225. Avni T, Lador A, Lev S et al (2015) Vasopressors for the treatment of septic shock: systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 10: e0129305
226. Arian AA, Zappitelli M, Goldstein SL et al (2012) Fluid overload is associated with impaired oxygenation and morbidity in critically ill children. *Pediatr Crit Care Med* 13:253–258
227. Lampin ME, Rousseaux J, Botte A et al (2012) Noradrenaline use for septic shock in children: doses, routes of administration and complications. *Acta Paediatr* 101:e426–e430
228. Patregnani JT, Sochet AA, Klugman D (2017) Short-term peripheral vasoactive infusions in pediatrics: where is the harm? *Pediatr Crit Care Med* 18:e378–e381
229. Choong K, Bohn D, Fraser DD, Canadian Critical Care Trials Group et al (2009) Vasopressin in pediatric vasodilatory shock: a multicenter randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 180:632–639
230. Baldasso E, Ramos Garcia PC, Piva JP et al (2007) Hemodynamic and metabolic effects of vasopressin infusion in children with shock. *J Pediatr (Rio J)* 83:S137–S145
231. Yildizdas D, Yapicioglu H, Celik U et al (2008) Terlipressin as a rescue therapy for catecholamine-resistant septic shock in children. *Intensive Care Med* 34:511–517
232. McIntyre WF, Um KJ, Alhazzani W et al (2018) Association of vasopressin plus catecholamine vasopressors vs catecholamines alone with atrial fibrillation in patients with distributive shock: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 319:1889–1900
233. Papoff P, Caresta E, Versacci P et al (2012) Beneficial effects of levosimendan in infants with sepsis-associated cardiac dysfunction: report of 2 cases. *Pediatr Emerg Care* 28:1062–1065
234. Rich N, West N, McMaster P et al (2003) Milrinone in meningococcal sepsis. *Pediatr Crit Care Med* 4:394–395
235. Pham T, Brochard LJ, Slutsky AS (2017) Mechanical ventilation: state of the art. *Mayo Clin Proc* 92:1382–1400
236. Aubier M, Viires N, Syllie G et al (1982) Respiratory muscle contribution to lactic acidosis in low cardiac output. *Am Rev Respir Dis* 126:648–652
237. Cheifetz IM (2003) Invasive and noninvasive pediatric mechanical ventilation. *Respir Care* 48:442–453



Traducción: Pilar Arias¹, Daniela de Souza¹, Jaime Fernández-Sarmiento¹, Gustavo Gonzalez¹, Juan Camilo Jaramillo-Bustamante², Manuel Munaico¹, Roberto Jabornisky¹

¹Comité de Sepsis SLACIP

²Universidad de Antioquia

238. Ghuman AK, Newth CJ, Khemani RG (2012) The association between the end tidal alveolar dead space fraction and mortality in pediatric acute hypoxemic respiratory failure. *Pediatr Crit Care Med* 13:11–15
239. Khemani RG, Smith L, Lopez-Fernandez YM, Pediatric Acute Respiratory Distress syndrome Incidence and Epidemiology (PARDIE) Investigators; Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators (PALISI) Network et al (2019) Paediatric acute respiratory distress syndrome incidence and epidemiology (PARDIE): an international, observational study. *Lancet Respir Med* 7:115–128
240. Volpicelli G, Elbarbary M, Blaivas M, International Liaison Committee on Lung Ultrasound (ILC-LUS) for International Consensus Conference on Lung Ultrasound (ICC-LUS) et al (2012) International evidence-based recommendations for point-of-care lung ultrasound. *Intensive Care Med* 38:577–591
241. Riviello ED, Kiviri W, Twagirumugabe T et al (2016) Hospital incidence and outcomes of the acute respiratory distress syndrome using the Kigali modification of the berlin definition. *Am J Respir Crit Care Med* 193:52–59
242. De Luca D, van Kaam AH, Tingay DG et al (2017) The montreux definition of neonatal ARDS: biological and clinical background behind the description of a new entity. *Lancet Respir Med* 5:657–666
243. See KC, Ong V, Tan YL et al (2018) Chest radiography versus lung ultrasound for identification of acute respiratory distress syndrome: a retrospective observational study. *Crit Care* 22:203
244. Watt I, Ledingham IM (1984) Mortality amongst multiple trauma patients admitted to an intensive therapy unit. *Anaesthesia* 39:973–981
245. den Brinker M, Joosten KF, Liem O et al (2005) Adrenal insufficiency in meningococcal sepsis: bioavailable cortisol levels and impact of interleukin-6 levels and intubation with etomidate on adrenal function and mortality. *J Clin Endocrinol Metab* 90:5110–5117
246. Absalom A, Pledger D, Kong A (1999) Adrenocortical function in critically ill patients 24 h after a single dose of etomidate. *Anaesthesia* 54:861–867
247. Schenarts CL, Burton JH, Riker RR (2001) Adrenocortical dysfunction following etomidate induction in emergency department patients. *Acad Emerg Med* 8:1–7
248. Hildreth AN, Mejia VA, Maxwell RA et al (2008) Adrenal suppression following a single dose of etomidate for rapid sequence induction: a prospective randomized study. *J Trauma* 65:573–579
249. Jabre P, Combes X, Lapostolle F, KETASED Collaborative Study Group et al (2009) Etomidate versus ketamine for rapid sequence intubation in acutely ill patients: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 374:293–300
250. Muñoz-Bonet JI, Flor-Macián EM, Brines J et al (2010) Predictive factors for the outcome of noninvasive ventilation in pediatric acute respiratory failure. *Pediatr Crit Care Med* 11:675–680



Traducción: Pilar Arias¹, Daniela de Souza¹, Jaime Fernández-Sarmiento¹, Gustavo Gonzalez¹, Juan Camilo Jaramillo-Bustamante², Manuel Munaico¹, Roberto Jabornisky¹

¹Comité de Sepsis SLACIP

²Universidad de Antioquia

251. James CS, Hallewell CP, James DP et al (2011) Predicting the success of non-invasive ventilation in preventing intubation and re-intubation in the paediatric intensive care unit. *Intensive Care Med* 37:1994–2001
252. Wolfler A, Calderini E, Iannella E, Network of Pediatric Intensive Care Unit Study Group et al (2015) Evolution of noninvasive mechanical ventilation use: A cohort study among Italian PICUs. *Pediatr Crit Care Med* 16:418–427
253. Abadesso C, Nunes P, Silvestre C et al (2012) Non-invasive ventilation in acute respiratory failure in children. *Pediatr Rep* 4:e16
254. Dohna-Schwake C, Stehling F, Tschiedel E et al (2011) Non-invasive ventilation on a pediatric intensive care unit: feasibility, efficacy, and predictors of success. *Pediatr Pulmonol* 46:1114–1120
255. Piastra M, De Luca D, Marzano L et al (2011) The number of failing organs predicts non-invasive ventilation failure in children with ALI/ARDS. *Intensive Care Med* 37:1510–1516
256. Yaman A, Kendirli T, Ödek Ç et al (2016) Efficacy of noninvasive mechanical ventilation in prevention of intubation and reintubation in the pediatric intensive care unit. *J Crit Care* 32:175–181
257. Pancera CF, Hayashi M, Fregnani JH et al (2008) Noninvasive ventilation in immunocompromised pediatric patients: eight years of experience in a pediatric oncology intensive care unit. *J Pediatr Hematol Oncol* 30:533–538
258. Peters MJ, Agbeko R, Davis P, SCARF Study Investigators and the Pediatric Intensive Care Society Study Group (PICS-SG) et al (2018) Randomized study of early continuous positive airways pressure in acute respiratory failure in children with impaired immunity (SCARF) ISRCTN82853500. *Pediatr Crit Care Med* 19:939–948
259. Piastra M, De Luca D, Pietrini D et al (2009) Noninvasive pressuresupport ventilation in immunocompromised children with ARDS: a feasibility study. *Intensive Care Med* 35:1420–1427
260. Essouri S, Carroll C, Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference Group (2015) Noninvasive support and ventilation for pediatric acute respiratory distress syndrome: proceedings from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. *Pediatr Crit Care Med* 16:S102–S110
261. Kneyber MCJ, de Luca D, Calderini E, Section Respiratory Failure of the European Society for Paediatric and Neonatal Intensive Care et al (2017) Recommendations for mechanical ventilation of critically ill children from the Paediatric Mechanical Ventilation Consensus Conference (PEMVECC). *Intensive Care Med* 43:1764–1780
262. Brower RG, Matthay MA, Morris A, Acute Respiratory Distress Syndrome Network et al (2000) 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* 342:1301–1308
263. Curley MA, Hibberd PL, Fineman LD et al (2005) Effect of prone positioning on clinical outcomes in children with acute lung injury: a randomized controlled trial. *JAMA* 294:229–237



Traducción: Pilar Arias¹, Daniela de Souza¹, Jaime Fernández-Sarmiento¹, Gustavo Gonzalez¹, Juan Camilo Jaramillo-Bustamante², Manuel Munaico¹, Roberto Jabornisky¹

¹Comité de Sepsis SLACIP

²Universidad de Antioquía

264. Newth CJL, Sward KA, Khemani RG, Eunice Kennedy Shriver National Institute for Child Health and Human Development Collaborative Pediatric Critical Care Research Network (CPCCRN) et al (2017) Variability in usual care mechanical ventilation for pediatric acute respiratory distress syndrome: time for a decision support protocol? *Pediatr Crit Care Med* 18:e521–e529
265. Erickson S, Schibler A, Numa A, Paediatric Study Group; Australian and New Zealand Intensive Care Society et al (2007) Acute lung injury in pediatric intensive care in Australia and New Zealand: a prospective, multicenter, observational study. *Pediatr Crit Care Med* 8:317–323
266. Flori HR, Glidden DV, Rutherford GW et al (2005) Pediatric acute lung injury: prospective evaluation of risk factors associated with mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 171:995–1001
267. Parvathaneni K, Belani S, Leung D et al (2017) Evaluating the performance of the pediatric acute lung injury consensus conference definition of acute respiratory distress syndrome. *Pediatr Crit Care Med* 18:17–25
268. Miller MP, Sagy M (2008) Pressure characteristics of mechanical ventilation and incidence of pneumothorax before and after the implementation of protective lung strategies in the management of pediatric patients with severe ARDS. *Chest* 134:969–973
269. Santschi M, Jouvet P, Leclerc F, PALIVE Investigators; Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators Network (PALISI); European Society of Pediatric and Neonatal Intensive Care (ESPNIC) et al (2010) Acute lung injury in children: Therapeutic practice and feasibility of international clinical trials. *Pediatr Crit Care Med* 11:681–689
270. Khemani RG, Markovitz BP, Curley MAQ (2009) Characteristics of children intubated and mechanically ventilated in 16 PICUs. *Chest* 136:765–771
271. López-Fernández Y, Azagra AM, de la Oliva P, Pediatric Acute Lung Injury Epidemiology and Natural History (PED-ALIEN) Network et al (2012) Pediatric Acute Lung Injury Epidemiology and Natural History study: Incidence and outcome of the acute respiratory distress syndrome in children. *Crit Care Med* 40:3238–3245
272. Ingaramo OA, Ngo T, Khemani RG et al (2014) Impact of positive end expiratory pressure on cardiac index measured by ultrasound cardiac output monitor. *Pediatr Crit Care Med* 15:15–20
273. Guo F, Hao L, Zhen Q et al (2016) Multicenter study on the prognosis associated with respiratory support for children with acute hypoxic respiratory failure. *Exp Ther Med* 12:3227–3232
274. Yehya N, Thomas NJ (2017) Disassociating lung mechanics and oxygenation in pediatric acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 45:1232–1239
275. Yehya N, Thomas NJ, Khemani RG (2018) Risk stratification using oxygenation in the first 24 hours of pediatric acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 46:619–624
276. Khemani RG, Parvathaneni K, Yehya N et al (2018) 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* 198:77–89



Traducción: Pilar Arias¹, Daniela de Souza¹, Jaime Fernández-Sarmiento¹, Gustavo Gonzalez¹, Juan Camilo Jaramillo-Bustamante², Manuel Munaico¹, Roberto Jabornisky¹

¹Comité de Sepsis SLACIP

²Universidad de Antioquía

277. Halbertsma FJ, Vaneker M, Pickkers P et al (2010) A single recruitment maneuver in ventilated critically ill children can translocate pulmonary cytokines into the circulation. *J Crit Care* 25:10–15
278. Wolf GK, Gómez-Laberge C, Kheir JN et al (2012) Reversal of dependent lung collapse predicts response to lung recruitment in children with early acute lung injury. *Pediatr Crit Care Med* 13:509–515
279. Goligher EC, Hodgson CL, Adhikari NKJ et al (2017) Lung recruitment maneuvers for adult patients with acute respiratory distress syndrome. A systematic review and meta-analysis. *Ann Am Thorac Soc* 14: S304–S311
280. Boriosi JP, Sapru A, Hanson JH et al (2011) Efficacy and safety of lung recruitment in pediatric patients with acute lung injury. *Pediatr Crit Care Med* 12:431–436
281. Duff JP, Rosychuk RJ, Joffe AR (2007) The safety and efficacy of sustained inflations as a lung recruitment maneuver in pediatric intensive care unit patients. *Intensive Care Med* 33:1778–1786
282. Cavalcanti AB, Suzumura EA, Laranjeira LN, Writing Group for the Alveolar Recruitment for Acute Respiratory Distress Syndrome Trial (ART) Investigators et al (2017) Effect of lung recruitment and titrated positive end-expiratory pressure (PEEP) vs low PEEP on mortality in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized clinical trial. *JAMA* 318:1335–1345
283. Kang H, Yang H, Tong Z (2019) Recruitment manoeuvres for adults with acute respiratory distress syndrome receiving mechanical ventilation: a systematic review and meta-analysis. *J Crit Care* 50:1–10
284. Santini A, Protti A, Langer T et al (2015) Prone position ameliorates lung elastance and increases functional residual capacity independently from lung recruitment. *Intensive Care Med Exp* 3:55
285. Sud S, Friedrich JO, Adhikari NK et al (2014) Effect of prone positioning during mechanical ventilation on mortality among patients with acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 186:E381–E390
286. Sud S, Friedrich JO, Taccone P et al (2010) Prone ventilation reduces mortality in patients with acute respiratory failure and severe hypoxemia: systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 36:585–599
287. Kornecki A, Frndova H, Coates AL et al (2001) 4A randomized trial of prolonged prone positioning in children with acute respiratory failure. *Chest* 119:211–218
288. Macrae DJ, Field D, Mercier JC et al (2004) Inhaled nitric oxide therapy in neonates and children: reaching a European consensus. *Intensive Care Med* 30:372–380
289. Day RW, Lynch JM, White KS et al (1996) Acute response to inhaled nitric oxide in newborns with respiratory failure and pulmonary hypertension. *Pediatrics* 98:698–705
290. Dobyens EL, Cornfield DN, Anas NG et al (1999) Multicenter randomized controlled trial of the effects of inhaled nitric oxide therapy on gas exchange in children with acute hypoxemic respiratory failure. *J Pediatr* 134:406–412



Traducción: Pilar Arias¹, Daniela de Souza¹, Jaime Fernández-Sarmiento¹, Gustavo Gonzalez¹, Juan Camilo Jaramillo-Bustamante², Manuel Munaico¹, Roberto Jabornisky¹

¹Comité de Sepsis SLACIP

²Universidad de Antioquía

291. Bronicki RA, Fortenberry J, Schreiber M et al (2015) Multicenter randomized controlled trial of inhaled nitric oxide for pediatric acute respiratory distress syndrome. *J Pediatr* 166(365–369):e1
292. Karam O, Gebistorf F, Wetterslev J et al (2017) The effect of inhaled nitric oxide in acute respiratory distress syndrome in children and adults: a cochrane systematic review with trial sequential analysis. *Anaesthesia* 72:106–117
293. Fioretto JR, de Moraes MA, Bonatto RC et al (2004) Acute and sustained effects of early administration of inhaled nitric oxide to children with acute respiratory distress syndrome. *Pediatr Crit Care Med* 5:469–474
294. Tadphale SD, Rettiganti M, Gossett JM et al (2016) Is administration of nitric oxide during extracorporeal membrane oxygenation associated with improved patient survival? *Pediatr Crit Care Med* 17:1080–1087
295. Dowell JC, Thomas NJ, Yehya N (2017) Association of response to inhaled nitric oxide and duration of mechanical ventilation in pediatric acute respiratory distress syndrome. *Pediatr Crit Care Med* 18:1019–1026
296. Bhalla AK, Yehya N, Mack WJ et al (2018) The association between inhaled nitric oxide treatment and ICU mortality and 28-day ventilator-free days in pediatric acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 46:1803–1810
297. Gebistorf F, Karam O, Wetterslev J et al (2016) Inhaled nitric oxide for acute respiratory distress syndrome (ARDS) in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev* 66:CD002787
298. Ferguson ND, Cook DJ, Guyatt GH, OSCILLATE Trial Investigators; Canadian Critical Care Trials Group et al (2013) High-frequency oscillation in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 368:795–805
299. Young D, Lamb SE, Shah S et al (2013) OSCAR Study Group: highfrequency oscillation for acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 368:806–813
300. Guo YX, Wang ZN, Li YT et al (2016) High-frequency oscillatory ventilation is an effective treatment for severe pediatric acute respiratory distress syndrome with refractory hypoxemia. *Ther Clin Risk Manag* 12:1563–1571
301. Bateman ST, Borasino S, Asaro LA, RESTORE Study Investigators et al (2016) Early high-frequency oscillatory ventilation in pediatric acute respiratory failure. A propensity score analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 193:495–503
302. Arnold JH, Hanson JH, Toro-Figuero LO et al (1994) Prospective, randomized comparison of high-frequency oscillatory ventilation and conventional mechanical ventilation in pediatric respiratory failure. *Crit Care Med* 22:1530–1539
303. Samransamruajkit R, Prapphal N, Deelodegenavong J et al (2005) Plasma soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1) in pediatric ARDS during high frequency oscillatory ventilation: a predictor of mortality. *Asian Pac J Allergy Immunol* 23:181–188
304. Samransamruajkit R, Rassameehirun C, Pongsanon K et al (2016) A comparison of clinical efficacy between high frequency oscillatory ventilation and conventional ventilation with lung



Traducción: Pilar Arias¹, Daniela de Souza¹, Jaime Fernández-Sarmiento¹, Gustavo Gonzalez¹, Juan Camilo Jaramillo-Bustamante², Manuel Munaico¹, Roberto Jabornisky¹

¹Comité de Sepsis SLACIP

²Universidad de Antioquia

- volume recruitment in pediatric acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *Indian J Crit Care Med* 20:72–77
305. Gainnier M, Roch A, Forel JM et al (2004) Effect of neuromuscular blocking agents on gas exchange in patients presenting with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 32:113–119
306. Forel JM, Roch A, Marin V et al (2006) Neuromuscular blocking agents decrease inflammatory response in patients presenting with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 34:2749–2757
307. Papazian L, Forel JM, Gacouin A, ACURASYS Study Investigators et al (2010) Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 363:1107–1116
308. Wilsterman MEF, de Jager P, Blokpoel R et al (2016) Short-term effects of neuromuscular blockade on global and regional lung mechanics, oxygenation and ventilation in pediatric acute hypoxemic respiratory failure. *Ann Intensive Care* 6:103
309. Da Silva PS, Neto HM, de Aguiar VE et al (2010) Impact of sustained neuromuscular blockade on outcome of mechanically ventilated children. *Pediatr Int* 52:438–443
310. Wehling M (1997) Specific, nongenomic actions of steroid hormones. *Annu Rev Physiol* 59:365–393
311. Seri I, Evans J (2001) Controversies in the diagnosis and management of hypotension in the newborn infant. *Curr Opin Pediatr* 13:116–123
312. Munck A, Mendel DB, Smith LI et al (1990) Glucocorticoid receptors and actions. *Am Rev Respir Dis* 141:S2–10
313. Sasidharan P (1998) Role of corticosteroids in neonatal blood pressure homeostasis. *Clin Perinatol* 25(723–740):xi
314. Yung M, Wilkins B, Norton L, Paediatric Study Group; Australian and New Zealand Intensive Care Society et al (2008) Glucose control, organ failure, and mortality in pediatric intensive care. *Pediatr Crit Care Med* 9:147–152
315. Kwon S, Hermayer KL, Hermayer K (2013) Glucocorticoid-induced hyperglycemia. *Am J Med Sci* 345:274–277
316. Milan G, Romanello V, Pescatore F et al (2015) Regulation of autophagy and the ubiquitin-proteasome system by the FoxO transcriptional network during muscle atrophy. *Nat Commun* 6:6670
317. Steiner SJ, Noe JD, Denne SC (2011) Corticosteroids increase protein breakdown and loss in newly diagnosed pediatric crohn disease. *Pediatr Res* 70:484–488
318. Costello JM, Graham DA, Morrow DF et al (2009) Risk factors for central line-associated bloodstream infection in a pediatric cardiac intensive care unit. *Pediatr Crit Care Med* 10:453–459
319. Waljee AK, Rogers MA, Lin P et al (2017) Short term use of oral corticosteroids and related harms among adults in the United States: population based cohort study. *BMJ* 357: j1415



Traducción: Pilar Arias¹, Daniela de Souza¹, Jaime Fernández-Sarmiento¹, Gustavo Gonzalez¹, Juan Camilo Jaramillo-Bustamante², Manuel Munaico¹, Roberto Jabornisky¹

¹Comité de Sepsis SLACIP

²Universidad de Antioquia

320. El-Nawawy A, Khater D, Omar H et al (2017) Evaluation of early corticosteroid therapy in management of pediatric septic shock in pediatric intensive care patients: a randomized clinical study. *Pediatr Infect Dis J* 36:155–159
321. Rygård SL, Butler E, Granholm A et al (2018) Low-dose corticosteroids for adult patients with septic shock: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Intensive Care Med* 44:1003–1016
322. Annane D, Sébille V, Charpentier C et al (2002) Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 288:862–871
323. Sprung CL, Annane D, Keh D, CORTICUS Study Group et al (2008) Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med* 358:111–124
324. Annane D, Renault A, Brun-Buisson C, CRICS-TRIGGERSEP Network et al (2018) Hydrocortisone plus fludrocortisone for adults with septic shock. *N Engl J Med* 378:809–818
325. Venkatesh B, Finfer S, Cohen J, ADRENAL Trial Investigators and the Australian-New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group et al (2018) Adjunctive glucocorticoid therapy in patients with septic shock. *N Engl J Med* 378:797–808
326. Yehya N, Vogiatzi MG, Thomas NJ et al (2016) Cortisol correlates with severity of illness and poorly reflects adrenal function in pediatric acute respiratory distress syndrome. *J Pediatr* 177(212–218):e1
327. Rochweg B, Oczkowski SJ, Siemieniuk RAC et al (2018) Corticosteroids in sepsis: an updated systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 46:1411–1420
328. Lamontagne F, Rochweg B, Lytvyn L et al (2018) Corticosteroid therapy for sepsis: a clinical practice guideline. *BMJ* 362:k3284
329. Slusher T, Gbadero D, Howard C et al (1996) Randomized, placebocontrolled, double blinded trial of dexamethasone in African children with sepsis. *Pediatr Infect Dis J* 15:579–583
330. Valoor HT, Singhi S, Jayashree M (2009) Low-dose hydrocortisone in pediatric septic shock: an exploratory study in a third world setting. *Pediatr Crit Care Med* 10:121–125
331. Menon K, McNally D, O'Hearn K, Canadian Critical Care Trials Group et al (2017) A randomized controlled trial of corticosteroids in pediatric septic shock: A pilot feasibility study. *Pediatr Crit Care Med* 18:505–512
332. Markovitz BP, Goodman DM, Watson RS et al (2005) A retrospective cohort study of prognostic factors associated with outcome in pediatric severe sepsis: what is the role of steroids? *Pediatr Crit Care Med* 6:270–274
333. Zimmerman JJ, Williams MD (2011) Adjunctive corticosteroid therapy in pediatric severe sepsis: observations from the RESOLVE study. *Pediatr Crit Care Med* 12:2–8
334. Atkinson SJ, Cvijanovich NZ, Thomas NJ et al (2014) Corticosteroids and pediatric septic shock outcomes: a risk stratified analysis. *PLoS One* 9:e112702
335. Wong HR, Cvijanovich NZ, Anas N et al (2015) Developing a clinically feasible personalized medicine approach to pediatric septic shock. *Am J Respir Crit Care Med* 191:309–315



Traducción: Pilar Arias¹, Daniela de Souza¹, Jaime Fernández-Sarmiento¹, Gustavo Gonzalez¹, Juan Camilo Jaramillo-Bustamante², Manuel Munaico¹, Roberto Jabornisky¹

¹Comité de Sepsis SLACIP

²Universidad de Antioquia

336. Menon K, McNally JD, Choong K, Canadian Critical Care Trials Group STRIPES Investigators et al (2015) A cohort study of pediatric shock: Frequency of corticosteroid use and association with clinical outcomes. *Shock* 44:402–409
337. Bornstein SR, Allolio B, Arlt W et al (2016) Diagnosis and treatment of primary adrenal insufficiency: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 101:364–389
338. Broersen LH, Pereira AM, Jørgensen JO et al (2015) Adrenal insufficiency in corticosteroids use: systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 100:2171–2180
339. Agus MS, Steil GM, Wypij D, SPECS Study Investigators et al (2012) Tight glycemic control versus standard care after pediatric cardiac surgery. *N Engl J Med* 367:1208–1219
340. Agus MSD, Wypij D, Nadkarni VM (2017) Tight glycemic control in critically ill children. *N Engl J Med* 376:e48
341. Macrae D, Grieve R, Allen E, CHiP Investigators et al (2014) A randomized trial of hyperglycemic control in pediatric intensive care. *N Engl J Med* 370:107–118
342. Vlasselaers D, Milants I, Desmet L et al (2009) Intensive insulin therapy for patients in paediatric intensive care: a prospective, randomised controlled study. *Lancet* 373:547–556
343. Jeschke MG, Kulp GA, Kraft R et al (2010) Intensive insulin therapy in severely burned pediatric patients: a prospective randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 182:351–359
344. Chen L, Li T, Fang F et al (2018) Tight glycemic control in critically ill pediatric patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 22:57
345. Zhao Y, Wu Y, Xiang B (2018) Tight glycemic control in critically ill pediatric patients: a meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials. *Pediatr Res* 84:22–27
346. McKinlay CJD, Alsweiler JM, Anstice NS, Children With Hypoglycemia and Their Later Development (CHYLD) Study Team et al (2017) Association of neonatal glycemia with neurodevelopmental outcomes at 4.5 years. *JAMA Pediatr* 171:972–983
347. Mesotten D, Gielen M, Sterken C et al (2012) Neurocognitive development of children 4 years after critical illness and treatment with tight glucose control: a randomized controlled trial. *JAMA* 308:1641–1650
348. Sadhwani A, Asaro LA, Goldberg C et al (2016) Impact of tight glycemic control on neurodevelopmental outcomes at 1 year of age for children with congenital heart disease: a randomized controlled trial. *J Pediatr* 174(193–198):e2
349. Faustino EVS, Hirshberg EL, Asaro LA, Heart and lung failure-pediatric insulin titration (HALF-PINT) study investigators et al (2019) Shortterm adverse outcomes associated with hypoglycemia in critically ill children. *Crit Care Med* 47:706–714
350. Forsythe RM, Wessel CB, Billiar TR et al (2008) Parenteral calcium for intensive care unit patients. *Cochrane Database Syst Rev* CD006163
351. Dotson B, Larabell P, Patel JU et al (2016) Calcium administration is associated with adverse outcomes in critically ill patients receiving parenteral nutrition: results from a natural experiment created by a calcium gluconate shortage. *Pharmacotherapy* 36:1185–1190



Traducción: Pilar Arias¹, Daniela de Souza¹, Jaime Fernández-Sarmiento¹, Gustavo Gonzalez¹, Juan Camilo Jaramillo-Bustamante², Manuel Munaico¹, Roberto Jabornisky¹

¹Comité de Sepsis SLACIP

²Universidad de Antioquia

352. Dias CR, Leite HP, Nogueira PC et al (2013) Ionized hypocalcemia is an early event and is associated with organ dysfunction in children admitted to the intensive care unit. *J Crit Care* 28:810–815
353. Hebbar K, Rigby MR, Felner EI et al (2009) Neuroendocrine dysfunction in pediatric critical illness. *Pediatr Crit Care Med* 10:35–40
354. Shih JL, Agus MS (2009) Thyroid function in the critically ill newborn and child. *Curr Opin Pediatr* 21:536–540
355. Marwali EM, Boom CE, Sakidjan I et al (2013) Oral triiodothyronine normalizes triiodothyronine levels after surgery for pediatric congenital heart disease*. *Pediatr Crit Care Med* 14:701–708
356. Marwali EM, Boom CE, Budiwardhana N et al (2017) Oral triiodothyronine for infants and children undergoing cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 104:688–695
357. Smith LM, Leake RD, Berman N et al (2000) Postnatal thyroxine supplementation in infants less than 32 weeks' gestation: effects on pulmonary morbidity. *J Perinatol* 20:427–431
358. Lee BH, Inui D, Suh GY, Fever and Antipyretic in Critically ill patients Evaluation (FACE) Study Group et al (2012) Association of body temperature and antipyretic treatments with mortality of critically ill patients with and without sepsis: Multi-centered prospective observational study. *Crit Care* 16:R33
359. Walter EJ, Hanna-Jumma S, Carraretto M et al (2016) The pathophysiological basis and consequences of fever. *Crit Care* 20:200
360. Sullivan JE, Farrar HC, Section on clinical pharmacology and therapeutics, committee on drugs (2011) Fever and antipyretic use in children. *Pediatrics* 127:580–587
361. Drewry AM, Ablordeppey EA, Murray ET et al (2017) Antipyretic therapy in critically ill septic patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 45:806–813
362. Prakash V, Parameswaran N, Biswal N (2016) Early versus late enteral feeding in critically ill children: a randomized controlled trial. *Intensive Care Med* 42:481–482
363. Rice TW, Mogan S, Hays MA et al (2011) Randomized trial of initial trophic versus full-energy enteral nutrition in mechanically ventilated patients with acute respiratory failure. *Crit Care Med* 39:967–974
364. Meyer R, Harrison S, Sargent S et al (2009) The impact of enteral feeding protocols on nutritional support in critically ill children. *J Hum Nutr Diet* 22:428–436
365. Petrillo-Albarano T, Pettignano R, Asfaw M et al (2006) Use of a feeding protocol to improve nutritional support through early, aggressive, enteral nutrition in the pediatric intensive care unit. *Pediatr Crit Care Med* 7:340–344
366. Yoshimura S, Miyazu M, Yoshizawa S et al (2015) Efficacy of an enteral feeding protocol for providing nutritional support after paediatric cardiac surgery. *Anaesth Intensive Care* 43:587–593
367. Hamilton S, McAleer DM, Ariagno K et al (2014) A stepwise enteral nutrition algorithm for critically ill children helps achieve nutrient delivery goals*. *Pediatr Crit Care Med* 15:583–589



Traducción: Pilar Arias¹, Daniela de Souza¹, Jaime Fernández-Sarmiento¹, Gustavo Gonzalez¹, Juan Camilo Jaramillo-Bustamante², Manuel Munaico¹, Roberto Jabornisky¹

¹Comité de Sepsis SLACIP

²Universidad de Antioquía

368. Panchal AK, Manzi J, Connolly S et al (2016) Safety of enteral feedings in critically ill children receiving vasoactive agents. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 40:236–241
369. King W, Petrillo T, Pettignano R (2004) Enteral nutrition and cardiovascular medications in the pediatric intensive care unit. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 28:334–338
370. López-Herce J, Santiago MJ, Sánchez C et al (2008) Risk factors for gastrointestinal complications in critically ill children with transpyloric enteral nutrition. *Eur J Clin Nutr* 62:395–400
371. Arabi YM, Aldawood AS, Haddad SH, PermiT Trial Group et al (2015) Permissive underfeeding or standard enteral feeding in critically ill adults. *N Engl J Med* 372:2398–2408
372. Fizez T, Kerklaan D, Mesotten D et al (2016) Early versus late parenteral nutrition in critically ill children. *N Engl J Med* 374:1111–1122
373. van Puffelen E, Vanhorebeek I, Joosten KFM et al (2018) Early versus late parenteral nutrition in critically ill, term neonates: a preplanned secondary subgroup analysis of the PEPaNIC multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Child Adolesc Health* 2:505–515
374. van Puffelen E, Hulst JM, Vanhorebeek I et al (2018) Outcomes of delaying parenteral nutrition for 1 week vs initiation within 24 hours among undernourished children in pediatric intensive care: a subanalysis of the PEPaNIC randomized clinical trial. *JAMA Netw Open* 1:e182668
375. Verstraete S, Verbruggen SC, Hordijk JA et al (2019) Long-term developmental effects of withholding parenteral nutrition for 1 week in the paediatric intensive care unit: a 2-year follow up of the PEPaNIC international, randomised, controlled trial. *Lancet Respir Med* 7:141–153
376. Doig GS, Simpson F, Sweetman EA, Early PN Investigators of the ANZICS Clinical Trials Group et al (2013) Early parenteral nutrition in critically ill patients with short-term relative contraindications to early enteral nutrition: a randomized controlled trial. *JAMA* 309:2130–2138
377. Casaer MP, Mesotten D, Hermans G et al (2011) Early versus late parenteral nutrition in critically ill adults. *N Engl J Med* 365:506–517
378. Singer P, Anbar R, Cohen J et al (2011) The tight calorie control study (TICACOS): a prospective, randomized, controlled pilot study of nutritional support in critically ill patients. *Intensive Care Med* 37:601–609
379. Briassoulis G, Filippou O, Hatzi E et al (2005) Early enteral administration of immunonutrition in critically ill children: results of a blinded randomized controlled clinical trial. *Nutrition* 21:799–807
380. Carcillo JA, Dean JM, Holubkov R, Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) Collaborative Pediatric Critical Care Research Network (CPCCRN) et al (2012) The randomized comparative pediatric critical illness stress-induced immune suppression (CRISIS) prevention trial. *Pediatr Crit Care Med* 13:165–173



Traducción: Pilar Arias¹, Daniela de Souza¹, Jaime Fernández-Sarmiento¹, Gustavo Gonzalez¹, Juan Camilo Jaramillo-Bustamante², Manuel Munaico¹, Roberto Jabornisky¹

¹Comité de Sepsis SLACIP

²Universidad de Antioquia

381. Al-Biltagi MA, Abo-Elezz AA, Abd-Elhafez MA et al (2017) Beneficial effects of omega-3 supplement to the enteral feeding in children with mild to moderate sepsis. *J Intensive Care Med* 32:212–217
382. Tume LN, Bickerdike A, Latten L et al (2017) Routine gastric residual volume measurement and energy target achievement in the PICU: a comparison study. *Eur J Pediatr* 176:1637–1644
383. Meert KL, Daphtary KM, Metheny NA (2004) Gastric vs small-bowel feeding in critically ill children receiving mechanical ventilation: a randomized controlled trial. *Chest* 126:872–878
384. Kamat P, Favalaro-Sabatier J, Rogers K et al (2008) Use of methylene blue spectrophotometry to detect subclinical aspiration in enterally fed intubated pediatric patients. *Pediatr Crit Care Med* 9:299–303
385. Sönmez Düzkaya D, Yildiz S (2016) Effect of two different feeding methods on preventing ventilator associated pneumonia in the paediatric intensive care unit (PICU): a randomised controlled study. *Aust Crit Care* 29:139–145
386. Lewis K, Alqahtani Z, Mcintyre L et al (2016) The efficacy and safety of prokinetic agents in critically ill patients receiving enteral nutrition: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Crit Care* 20:259
387. Yap YG, Camm AJ (2003) Drug induced QT prolongation and torsades de pointes. *Heart* 89:1363–1372
388. Freeman BD, Dixon DJ, Coopersmith CM et al (2008) Pharmacoepidemiology of QT-interval prolonging drug administration in critically ill patients. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 17:971–981
389. Ray WA, Murray KT, Meredith S et al (2004) Oral erythromycin and the risk of sudden death from cardiac causes. *N Engl J Med* 351:1089–1096
390. Stadtman TC (1996) Selenocysteine. *Annu Rev Biochem* 65:83–100
391. Iglesias SB, Leite HP, Paes AT et al (2014) Low plasma selenium concentrations in critically ill children: the interaction effect between inflammation and selenium deficiency. *Crit Care* 18:R101
392. Loui A, Raab A, Braetter P et al (2008) Selenium status in term and preterm infants during the first months of life. *Eur J Clin Nutr* 62:349–355
393. Sammalkorpi K, Valtonen V, Alfthan G et al (1988) Serum selenium in acute infections. *Infection* 16:222–224
394. Asci A, Surmeli-Onay O, Erkekoglu P et al (2015) Oxidant and antioxidant status in neonatal proven and clinical sepsis according to selenium status. *Pediatr Int* 57:1131–1137
395. Mertens K, Lowes DA, Webster NR et al (2015) Low zinc and selenium concentrations in sepsis are associated with oxidative damage and inflammation. *Br J Anaesth* 114:990–999
396. Darlow BA, Austin NC (2003) Selenium supplementation to prevent short-term morbidity in preterm neonates. *Cochrane Database Syst Rev* CD003312



Traducción: Pilar Arias¹, Daniela de Souza¹, Jaime Fernández-Sarmiento¹, Gustavo Gonzalez¹, Juan Camilo Jaramillo-Bustamante², Manuel Munaico¹, Roberto Jabornisky¹

¹Comité de Sepsis SLACIP

²Universidad de Antioquía

397. Alhazzani W, Almasoud A, Jaeschke R et al (2013) Small bowel feeding and risk of pneumonia in adult critically ill patients: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Crit Care* 17:R127
398. Barbosa E, Moreira EA, Goes JE et al (1999) Pilot study with a glutamine supplemented enteral formula in critically ill infants. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo* 54:21–24
399. Briassoulis G, Filippou O, Kanariou M et al (2005) Comparative effects of early randomized immune or non-immune-enhancing enteral nutrition on cytokine production in children with septic shock. *Intensive Care Med* 31:851–858
400. Heyland D, Muscedere J, Wischmeyer PE, Canadian Critical Care Trials Group et al (2013) A randomized trial of glutamine and antioxidants in critically ill patients. *N Engl J Med* 368:1489–1497
401. Jordan I, Balaguer M, Esteban ME et al (2016) Glutamine effects on heat shock protein 70 and interleukines 6 and 10: randomized trial of glutamine supplementation versus standard parenteral nutrition in critically ill children. *Clin Nutr* 35:34–40
402. Novak F, Heyland DK, Avenell A et al (2002) Glutamine supplementation in serious illness: a systematic review of the evidence. *Crit Care Med* 30:2022–2029
403. van Zanten AR, Sztark F, Kaisers UX et al (2014) High-protein enteral nutrition enriched with immune-modulating nutrients vs standard high-protein enteral nutrition and nosocomial infections in the ICU: a randomized clinical trial. *JAMA* 312:514–524
404. Wernerman J, Kirketeig T, Andersson B, Scandinavian Critical Care Trials Group et al (2011) Scandinavian glutamine trial: a pragmatic multicenter randomised clinical trial of intensive care unit patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 55:812–818
405. Beale RJ, Sherry T, Lei K et al (2008) Early enteral supplementation with key pharmacconutrients improves sequential organ failure assessment score in critically ill patients with sepsis: outcome of a randomized, controlled, double-blind trial. *Crit Care Med* 36:131–144
406. Fuentes-Orozco C, Anaya-Prado R, González-Ojeda A et al (2004) L-alanyl-l-glutamine-supplemented parenteral nutrition improves infectious morbidity in secondary peritonitis. *Clin Nutr* 23:13–21
407. Koksai GM, Erbabacan E, Tunali Y et al (2014) The effects of intravenous, enteral and combined administration of glutamine on malnutrition in sepsis: a randomized clinical trial. *Asia Pac J Clin Nutr* 23:34–40
408. Bollhalder L, Pfeil AM, Tomonaga Y et al (2013) A systematic literature review and meta-analysis of randomized clinical trials of parenteral glutamine supplementation. *Clin Nutr* 32:213–223
409. Tao KM, Li XQ, Yang LQ et al (2014) Glutamine supplementation for critically ill adults. *Cochrane Database Syst Rev* 9:CD010050
410. Tubman TR, Thompson SW, McGuire W (2008) Glutamine supplementation to prevent morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 1:CD001457.



Traducción: Pilar Arias¹, Daniela de Souza¹, Jaime Fernández-Sarmiento¹, Gustavo Gonzalez¹, Juan Camilo Jaramillo-Bustamante², Manuel Munaico¹, Roberto Jabornisky¹

¹Comité de Sepsis SLACIP

²Universidad de Antioquía

411. Carcillo JA, Dean JM, Holubkov R, Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) Collaborative Pediatric Critical Care Research Network (CPCCRN) et al (2017) Interaction between 2 nutraceutical treatments and host immune status in the pediatric critical illness stress-induced immune suppression comparative effectiveness trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 41:1325–1335
412. Barbul A, Uliyargoli A (2007) Use of exogenous arginine in multiple organ dysfunction syndrome and sepsis. *Crit Care Med* 35:S564–S567
413. Bertolini G, Iapichino G, Radrizzani D et al (2003) Early enteral immunonutrition in patients with severe sepsis: results of an interim analysis of a randomized multicentre clinical trial. *Intensive Care Med* 29:834–840
414. Suchner U, Kuhn KS, Fürst P (2000) The scientific basis of immunonutrition. *Proc Nutr Soc* 59:553–563
415. Argaman Z, Young VR, Noviski N et al (2003) Arginine and nitric oxide metabolism in critically ill septic pediatric patients. *Crit Care Med* 31:591–597
416. Bower RH, Cerra FB, Bershady B et al (1995) Early enteral administration of a formula (impact) supplemented with arginine, nucleotides, and fish oil in intensive care unit patients: results of a multicenter, prospective, randomized, clinical trial. *Crit Care Med* 23:436–449
417. Caparrós T, Lopez J, Grau T (2001) Early enteral nutrition in critically ill patients with a high-protein diet enriched with arginine, fiber, and antioxidants compared with a standard high-protein diet. The effect on nosocomial infections and outcome. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 25:299–308
418. Galbán C, Montejó JC, Mesejo A et al (2000) An immune-enhancing enteral diet reduces mortality rate and episodes of bacteremia in septic intensive care unit patients. *Crit Care Med* 28:643–648
419. Santora R, Kozar RA (2010) Molecular mechanisms of pharmaconutrients. *J Surg Res* 161:288–294
420. Kieft H, Roos AN, van Drunen JD et al (2005) Clinical outcome of immunonutrition in a heterogeneous intensive care population. *Intensive Care Med* 31:524–532
421. Taylor BE, McClave SA, Martindale RG et al, Society of Critical Care Medicine, American Society of Parenteral and Enteral Nutrition (2016) Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). *Crit Care Med* 44:390–438
422. Langlois P, Lamontagne F (2019) Vitamin C for the critically ill: Is the evidence strong enough? *Nutrition* 60:185–190
423. Marik PE (2018) Vitamin C for the treatment of sepsis: the scientific rationale. *Pharmacol Ther* 189:63–70
424. Teng J, Pourmand A, Mazer-Amirshahi M (2018) Vitamin C: the next step in sepsis management? *J Crit Care* 43:230–234



Traducción: Pilar Arias¹, Daniela de Souza¹, Jaime Fernández-Sarmiento¹, Gustavo Gonzalez¹, Juan Camilo Jaramillo-Bustamante², Manuel Munaico¹, Roberto Jabornisky¹

¹Comité de Sepsis SLACIP

²Universidad de Antioquía

425. Carr AC, Rosengrave PC, Bayer S et al (2017) Hypovitaminosis C and vitamin C deficiency in critically ill patients despite recommended enteral and parenteral intakes. *Crit Care* 21:300
426. Fowler AA 3rd, Syed AA, Knowlson S, Medical Respiratory Intensive Care Unit Nursing et al (2014) Phase I safety trial of intravenous ascorbic acid in patients with severe sepsis. *J Transl Med* 12:32
427. Zabet MH, Mohammadi M, Ramezani M et al (2016) Effect of high-dose ascorbic acid on vasopressor's requirement in septic shock. *J Res Pharm Pract* 5:94–100
428. Moskowitz A, Andersen LW, Huang DT et al (2018) Ascorbic acid, corticosteroids, and thiamine in sepsis: a review of the biologic rationale and the present state of clinical evaluation. *Crit Care* 22:283
429. Marik PE, Khangoora V, Rivera R et al (2017) Hydrocortisone, vitamin C, and thiamine for the treatment of severe sepsis and septic shock: a retrospective before–after study. *Chest* 151:1229–1238
430. Donnino MW, Andersen LW, Chase M, Center for Resuscitation Science Research Group et al (2016) Randomized, double-blind, placebo controlled trial of thiamine as a metabolic resuscitator in septic shock: a pilot study. *Crit Care Med* 44:360–367
431. Lima LF, Leite HP, Taddei JA (2011) Low blood thiamine concentrations in children upon admission to the intensive care unit: risk factors and prognostic significance. *Am J Clin Nutr* 93:57–61
432. Costa NA, Gut AL, de Souza Dorna M et al (2014) Serum thiamine concentration and oxidative stress as predictors of mortality in patients with septic shock. *J Crit Care* 29:249–252
433. McNally JD, Menon K, Chakraborty P, Canadian Critical Care Trials Group et al (2012) The association of vitamin D status with pediatric critical illness. *Pediatrics* 130:429–436
434. Madden K, Feldman HA, Smith EM et al (2012) Vitamin D deficiency in critically ill children. *Pediatrics* 130:421–428
435. Sankar J, Lotha W, Ismail J et al (2016) Vitamin D deficiency and length of pediatric intensive care unit stay: a prospective observational study. *Ann Intensive Care* 6:3
436. Ponnarmani S, Kumar Angurana S, Singhi S et al (2016) Vitamin D deficiency in critically ill children with sepsis. *Paediatr Int Child Health* 36:15–21
437. Onwuneme C, Carroll A, Doherty D et al (2015) Inadequate vitamin D levels are associated with culture positive sepsis and poor outcomes in paediatric intensive care. *Acta Paediatr* 104:e433–e438
438. Madden K, Feldman HA, Chun RF et al (2015) Critically ill children have low vitamin D-binding protein, influencing bioavailability of vitamin D. *Ann Am Thorac Soc* 12:1654–1661
439. McNally JD, Iliriani K, Pojsupap S et al (2015) Rapid normalization of vitamin D levels: a meta-analysis. *Pediatrics* 135:e152–e166
440. McNally D, Amrein K, O'Hearn K, Canadian Critical Care Trials Group et al (2017) Study protocol for a phase II dose evaluation randomized controlled trial of cholecalciferol in critically ill children with vitamin D deficiency (VITdAL-PICU study). *Pilot Feasibility Stud* 3:70



Traducción: Pilar Arias¹, Daniela de Souza¹, Jaime Fernández-Sarmiento¹, Gustavo Gonzalez¹, Juan Camilo Jaramillo-Bustamante², Manuel Munaico¹, Roberto Jabornisky¹

¹Comité de Sepsis SLACIP

²Universidad de Antioquía

441. McNally JD (2016) Vitamin D deficiency in pediatric critical illness: time to move on from observational studies? *Rev Chil Pediatr* 87:439–441
442. Marcinowska-Suchowierska E, Kupisz-Urbańska M, Łukaszewicz J et al (2018) Vitamin D toxicity—a clinical perspective. *Front Endocrinol (Lausanne)* 9:550
443. Narsaria P, Sankar J, Lodha R (2016) Fatal outcome of accidental vitamin D overdose. *Indian J Pediatr* 83:1040
444. Misra M, Pacaud D, Petryk A, Drug and Therapeutics Committee of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society et al (2008) Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics* 122:398–417
445. Karam O, Tucci M, Ducruet T, Canadian Critical Care Trials Group; PALISI Network et al (2011) Red blood cell transfusion thresholds in pediatric patients with sepsis. *Pediatr Crit Care Med* 12:512–518
446. Lacroix J, Hébert PC, Hutchison JS, TRIPICU Investigators; Canadian Critical Care Trials Group; Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators Network et al (2007) Transfusion strategies for patients in pediatric intensive care units. *N Engl J Med* 356:1609–1619
447. Hébert PC, Wells G, Blajchman MA et al (1999) A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med* 340:409–417
448. Muszynski JA, Guzzetta NA, Hall MW, Pediatric Critical Care Transfusion and Anemia Expertise Initiative (TAXI); Pediatric Critical Care Blood Research Network (Blood Net), and the Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators (PALISI) Network et al (2018) Recommendations on RBC transfusions for critically ill children with nonhemorrhagic shock from the pediatric critical care transfusion and anemia expertise initiative. *Pediatr Crit Care Med* 19:S121–S126
449. Sankar J, Sankar MJ, Suresh CP et al (2014) Early goal-directed therapy in pediatric septic shock: comparison of outcomes “with” and “without” intermittent superior venacaval oxygen saturation monitoring: a prospective cohort study. *Pediatr Crit Care Med* 15:e157–e167
450. Holst LB, Haase N, Wetterslev J, TRISS Trial Group; Scandinavian Critical Care Trials Group et al (2014) Lower versus higher hemoglobin threshold for transfusion in septic shock. *N Engl J Med* 371:1381–1391
451. Du Pont-Thibodeau G, Tucci M, Robitaille N et al (2016) Platelet transfusions in pediatric intensive care. *Pediatr Crit Care Med* 17:e420–e429
452. Curley A, Stanworth SJ, Willoughby K, PlaNeT2 MATISSE Collaborators et al (2019) Randomized trial of platelet-transfusion thresholds in neonates. *N Engl J Med* 380:242–251
453. Pieters BJ, Conley L, Weiford J et al (2015) Prophylactic versus reactive transfusion of thawed plasma in patients undergoing surgical repair of craniosynostosis: a randomized clinical trial. *Paediatr Anaesth* 25:279–287
454. Yang L, Stanworth S, Hopewell S et al (2012) Is fresh-frozen plasma clinically effective? An update of a systematic review of randomized controlled trials. *Transfusion* 52:1673–1686



Traducción: Pilar Arias¹, Daniela de Souza¹, Jaime Fernández-Sarmiento¹, Gustavo Gonzalez¹, Juan Camilo Jaramillo-Bustamante², Manuel Munaico¹, Roberto Jabornisky¹

¹Comité de Sepsis SLACIP

²Universidad de Antioquía

455. Church GD, Matthay MA, Liu K et al (2009) Blood product transfusions and clinical outcomes in pediatric patients with acute lung injury. *Pediatr Crit Care Med* 10:297–302
456. Karam O, Lacroix J, Robitaille N et al (2013) Association between plasma transfusions and clinical outcome in critically ill children: a prospective observational study. *Vox Sang* 104:342–349
457. Abdel-Wahab OI, Healy B, Dzik WH (2006) Effect of fresh-frozen plasma transfusion on prothrombin time and bleeding in patients with mild coagulation abnormalities. *Transfusion* 46:1279–1285
458. Rimmer E, Houston BL, Kumar A et al (2014) The efficacy and safety of plasma exchange in patients with sepsis and septic shock: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 18:699
459. Schwartz J, Padmanabhan A, Aqui N et al (2016) Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice-evidence-based approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: the seventh special issue. *J Clin Apher* 31:149–162
460. Nguyen TC, Han YY, Kiss JE et al (2008) Intensive plasma exchange increases a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin motifs-13 activity and reverses organ dysfunction in children with thrombocytopenia-associated multiple organ failure. *Crit Care Med* 36:2878–2887
461. Carcillo JA, Berg RA, Wessel D, Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Collaborative Pediatric Critical Care Research Network et al (2019) A multicenter network assessment of three inflammation phenotypes in pediatric sepsis-induced multiple organ failure. *Pediatr Crit Care Med* 20:1137–1146
462. Nguyen TC, Liu A, Liu L et al (2007) Acquired ADAMTS-13 deficiency in pediatric patients with severe sepsis. *Haematologica* 92:121–124
463. Bernardo A, Ball C, Nolasco L et al (2004) Effects of inflammatory cytokines on the release and cleavage of the endothelial cell-derived ultralarge von Willebrand factor multimers under flow. *Blood* 104:100–106
464. Ono T, Mimuro J, Madoiwa S et al (2006) Severe secondary deficiency of von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS13) in patients with sepsis-induced disseminated intravascular coagulation: its correlation with development of renal failure. *Blood* 107:528–534
465. Crawley JT, Lam JK, Rance JB et al (2005) Proteolytic inactivation of ADAMTS13 by thrombin and plasmin. *Blood* 105:1085–1093
466. Studt JD, Kremer Hovinga JA, Antoine G et al (2005) Fatal congenital thrombotic thrombocytopenic purpura with apparent ADAMTS13 inhibitor: in vitro inhibition of ADAMTS13 activity by hemoglobin. *Blood* 105:542–544
467. Nolasco LH, Turner NA, Bernardo A et al (2005) Hemolytic uremic syndrome-associated Shiga toxins promote endothelial-cell secretion and impair ADAMTS13 cleavage of unusually large von Willebrand factor multimers. *Blood* 106:4199–4209
468. Tsai HM, Lian EC (1998) Antibodies to von Willebrand factor-cleaving protease in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 339:1585–1594



Traducción: Pilar Arias¹, Daniela de Souza¹, Jaime Fernández-Sarmiento¹, Gustavo Gonzalez¹, Juan Camilo Jaramillo-Bustamante², Manuel Munaico¹, Roberto Jabornisky¹

¹Comité de Sepsis SLACIP

²Universidad de Antioquia

469. Fortenberry JD, Nguyen T, Grunwell JR, Thrombocytopenia-Associated Multiple Organ Failure (TAMOF) Network Study Group et al (2019) Therapeutic plasma exchange in children with thrombocytopenia associated multiple organ failure: The Thrombocytopenia-Associated Multiple Organ Failure Network prospective experience. *Crit Care Med* 47:e173–e181
470. Sevetoglu E, Yildizdas D, Horoz OO et al (2014) Use of therapeutic plasma exchange in children with thrombocytopenia-associated multiple organ failure in the Turkish thrombocytopenia-associated multiple organ failure network. *Pediatr Crit Care Med* 15:e354–e359
471. Rock GA, Shumak KH, Buskard NA et al (1991) Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. Canadian Apheresis Study Group. *N Engl J Med* 325:393–397
472. Guo XH, Sun YF, Han SZ et al (2017) Continuous blood purification in children with severe sepsis. *J Biol Regul Homeost Agents* 31:389–394
473. Sutherland SM, Zappitelli M, Alexander SR et al (2010) Fluid overload and mortality in children receiving continuous renal replacement therapy: the prospective pediatric continuous renal replacement therapy registry. *Am J Kidney Dis* 55:316–325
474. Gulla KM, Sachdev A, Gupta D et al (2015) Continuous renal replacement therapy in children with severe sepsis and multiorgan dysfunction—a pilot study on timing of initiation. *Indian J Crit Care Med* 19:613–617
475. Borthwick EM, Hill CJ, Rabindranath KS et al (2017) High-volume haemofiltration for sepsis in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 1:CD008075
476. Miao H, Wang F, Xiong X et al (2018) Clinical benefits of high-volume hemofiltration in critically ill pediatric patients with severe sepsis: a Retrospective Cohort Study. *Blood Purif* 45:18–27
477. Nasr VG, Raman L, Barbaro RP et al (2019) Highlights from the extracorporeal life support organization registry: 2006–2017. *ASAIO J* 65:537–544
478. Maclaren G, Butt W, Best D et al (2007) Extracorporeal membrane oxygenation for refractory septic shock in children: one institution's experience. *Pediatr Crit Care Med* 8:447–451
479. Ruth A, McCracken CE, Fortenberry JD et al (2015) Extracorporeal therapies in pediatric severe sepsis: findings from the pediatric health-care information system. *Crit Care* 19:397
480. Skinner SC, Iocono JA, Ballard HO et al (2012) Improved survival in venovenous vs venoarterial extracorporeal membrane oxygenation for pediatric noncardiac sepsis patients: a study of the Extracorporeal Life Support Organization registry. *J Pediatr Surg* 47:63–67
481. Barbaro RP, Xu Y, Borasino S, RESTORE Study Investigators et al (2018) Does extracorporeal membrane oxygenation improve survival in pediatric acute respiratory failure? *Am J Respir Crit Care Med* 197:1177–1186
482. Curley MA, Wypij D, Watson RS, RESTORE Study Investigators and the Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators Network et al (2015) Protocolized sedation vs usual care in pediatric patients mechanically ventilated for acute respiratory failure: a randomized clinical trial. *JAMA* 313:379–389



Traducción: Pilar Arias¹, Daniela de Souza¹, Jaime Fernández-Sarmiento¹, Gustavo Gonzalez¹, Juan Camilo Jaramillo-Bustamante², Manuel Munaico¹, Roberto Jabornisky¹

¹Comité de Sepsis SLACIP

²Universidad de Antioquia

483. Bailly DK, Reeder RW, Winder M, Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) Collaborative Pediatric Critical Care Research Network (CPCCRN) et al (2019) Development of the pediatric extracorporeal membrane oxygenation prediction model for risk-adjusting mortality. *Pediatr Crit Care Med* 20:426–434
484. Jen HC, Shew SB (2010) Hospital readmissions and survival after non neonatal pediatric ECMO. *Pediatrics* 125:1217–1223
485. Barbaro RP, Odetola FO, Kidwell KM et al (2015) Association of hospital level volume of extracorporeal membrane oxygenation cases and mortality. Analysis of the extracorporeal life support organization registry. *Am J Respir Crit Care Med* 191:894–901
486. MacLaren G, Butt W, Best D et al (2011) Central extracorporeal membrane oxygenation for refractory pediatric septic shock. *Pediatr Crit Care Med* 12:133–136
487. Bréchet N, Luyt CE, Schmidt M et al (2013) Venoarterial extracorporeal membrane oxygenation support for refractory cardiovascular dysfunction during severe bacterial septic shock. *Crit Care Med* 41:1616–1626
488. Oberender F, Ganeshalingham A, Fortenberry JD et al (2018) Venoarterial extracorporeal membrane oxygenation versus conventional therapy in severe pediatric septic shock. *Pediatr Crit Care Med* 19:965–972
489. Ohlsson A, Lacy JB (2013) Intravenous immunoglobulin for suspected or proven infection in neonates. *Cochrane Database Syst Rev* CD001239
490. El-Nawawy A, El-Kinany H, Hamdy El-Sayed M et al (2005) Intravenous polyclonal immunoglobulin administration to sepsis syndrome patients: a prospective study in a pediatric intensive care unit. *J Trop Pediatr* 51:271–278
491. Brocklehurst P, Farrell B, King A et al (2011) INIS Collaborative Group: treatment of neonatal sepsis with intravenous immune globulin. *N Engl J Med* 365:1201–1211
492. Alejandria MM, Lansang MA, Dans LF et al (2013) Intravenous immunoglobulin for treating sepsis, severe sepsis and septic shock. *Cochrane Database Syst Rev* CD001090
493. Berlot G, Vassallo MC, Busetto N et al (2018) Effects of the timing of administration of IgM- and IgA-enriched intravenous polyclonal immunoglobulins on the outcome of septic shock patients. *Ann Intensive Care* 8:122
494. Parks T, Wilson C, Curtis N et al (2018) Polyspecific intravenous immunoglobulin in clindamycin-treated patients with streptococcal toxic shock syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 67:1434–1436
495. Kadri SS, Swihart BJ, Bonne SL et al (2017) Impact of intravenous immunoglobulin on survival in necrotizing fasciitis with vasopressor dependent shock: a propensity score-matched analysis from 130 US hospitals. *Clin Infect Dis* 64:877–885
496. Madsen MB, Lange T, Hjortrup PB et al (2016) Immunoglobulin for necrotising soft tissue infections (INSTINCT): protocol for a randomised trial. *Dan Med J* 63:A5250
497. Reveiz L, Guerrero-Lozano R, Camacho A et al (2010) Stress ulcer, gastritis, and gastrointestinal bleeding prophylaxis in critically ill pediatric patients: a systematic review. *Pediatr Crit Care Med* 11:124–132



Traducción: Pilar Arias¹, Daniela de Souza¹, Jaime Fernández-Sarmiento¹, Gustavo Gonzalez¹, Juan Camilo Jaramillo-Bustamante², Manuel Munaico¹, Roberto Jabornisky¹

¹Comité de Sepsis SLACIP

²Universidad de Antioquia

498. Jimenez J, Drees M, Loveridge-Lenza B et al (2015) Exposure to gastric acid-suppression therapy is associated with health care- and community-associated *Clostridium difficile* infection in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 61:208–211
499. Cook D, Heyland D, Griffith L et al (1999) Risk factors for clinically important upper gastrointestinal bleeding in patients requiring mechanical ventilation. Canadian Critical Care Trials Group. *Crit Care Med* 27:2812–2817
500. Duerksen DR (2003) Stress-related mucosal disease in critically ill patients. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 17:327–344
501. Marik PE, Vasu T, Hirani A et al (2010) Stress ulcer prophylaxis in the new millennium: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 38:2222–2228
502. Massicotte P, Julian JA, Gent M, PROTEKT Study Group et al (2003) An open-label randomized controlled trial of low molecular weight heparin for the prevention of central venous line-related thrombotic complications in children: The PROTEKT trial. *Thromb Res* 109:101–108
503. Brandao LR, Shah N, Shah PS (2014) Low molecular weight heparin for prevention of central venous catheterization-related thrombosis in children. *Cochrane Database Syst Rev* CD005982
504. van Ommen CH, Heijboer H, Büller HR et al (2001) Venous thromboembolism in childhood: a prospective two-year registry in The Netherlands. *J Pediatr* 139:676–681
505. Raffini L, Huang YS, Witmer C et al (2009) Dramatic increase in venous thromboembolism in children's hospitals in the United States from 2001 to 2007. *Pediatrics* 124:1001–1008
506. Takemoto CM, Sohi S, Desai K et al (2014) Hospital-associated venous thromboembolism in children: incidence and clinical characteristics. *J Pediatr* 164:332–338



Traducción: Pilar Arias¹, Daniela de Souza¹, Jaime Fernández-Sarmiento¹, Gustavo Gonzalez¹, Juan Camilo Jaramillo-Bustamante², Manuel Munaico¹, Roberto Jabornisky¹

¹Comité de Sepsis SLACIP

²Universidad de Antioquía