

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

Latin American Consensus on the management of sepsis in children: Task Force of the Sociedad Latinoamericana de Cuidados Intensivos Pediátricos (SLACIP) *

Grupo de trabajo de Sepsis Pediátrica de la Sociedad Latinoamericana de Cuidados Intensivos Pediátricos (SLACIP) y del Instituto Latinoamericano de Sepsis (ILAS)

INTRODUCCIÓN

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

Las infecciones, principalmente de los aparatos respiratorio y gastrointestinal ocupan, globalmente, el segundo y tercer lugar entre las causas de muerte en niños menores de 5 años y el quinto y primer lugar en niños de 5 a 14 años, respectivamente.³⁻⁶ La mayor proporción de estas muertes se atribuye a la sepsis y al choque séptico, condiciones clínicas devastadoras que requieren agudeza clínica y toma rápida y efectiva de decisiones, en una ventana estrecha de tiempo. La incidencia global de sepsis para la población general en el año 2017 se estimó en 48.9 millones de casos (IC95%: 38.9-62.9), con 11 millones de muertes relacionadas con la enfermedad (IC95%: 10.1-12.0), lo que representa el 19.7% (IC95%: 18.2-21.4) de las defunciones globales. Cerca de la mitad de los casos de sepsis se atribuyeron a la población menor de 5 años (20 millones de casos, con 2.9 millones de muertes).³ La tasa de mortalidad varía significativamente entre regiones y la baja contribución de los países latinoamericanos a estas estadísticas puede obedecer a un subregistro, a los sistemas de declaración de causas de defunción o a necesidad de mayor inversión en investigación en el tema.⁸

* Este es un documento condensado del Consenso, si desea consultar original se puede descargar desde: <https://actapediatrica.org.mx/descarga/5041/>

MACROZIT[®]

azitromicina



Otitis¹

Sinusitis¹

Faringitis
Amigdalitis¹

Bronquitis¹

de **3 a 5** días
de tratamiento^{1,3}

NIÑOS: dosis Ponderal
10 mg/kg/día¹

Caja con frasco con polvo para 30 mL, envase con diluyente y jeringa graduada. 1200 mg.



Caja con frasco con polvo para 15 mL, envase con diluyente y jeringa graduada. 600 mg.

REFERENCIAS: 1. Información para prescribir Macrozit[®] Suspensión 2. AHFS. Drug Information [Internet]. 2019. Available from: <https://www.medicinescomplete.com/#/content/ahfs/a300005>. 3. Shulman ST, Bisno AL, Clegg HW, Gerber MA, Kaplan EL, Lee G, et al. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: 2012 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2012;55(10):e86-102

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@liomont.com.mx o en la página de internet: www.liomont.com.mx

A pesar de la disminución en la mortalidad pediátrica en las últimas décadas,^{3,9} la incidencia de sepsis en los niños se ha incrementado,^{10,11} quizá debido a la mayor supervivencia de poblaciones en riesgo (recién nacidos prematuros y de muy bajo peso al nacer, niños con enfermedades crónicas, oncológicas e inmunológicas) y al mayor uso de tecnología invasiva en nuestros pacientes. Según el estudio de Rudd y colaboradores³ en 2017 hubo 25.3 millones de casos de sepsis en niños y adolescentes. La mayoría de los casos ocurrió en países de ingresos bajos y medios, como los de nuestra región (41.5 millones de casos de sepsis ocurrieron en países de ingresos bajos y medianos).

Varios estudios recientes han mostrado mayor fatalidad de la sepsis en habitantes de países de medianos y bajos ingresos que en quienes residen en países de altos ingresos (31.7 contra 19.3%),⁴ con mayor riesgo de muerte en continentes con países de medianos y bajos ingresos (África 7.89; IC95%: 6.02-10.32; Asia 3.81, IC95%: 3.60-4.03; Sudamérica 2.91; IC95%: 2.71-3.12) en comparación con Norteamérica, sobre todo en los niños más pequeños.

Por todo lo anterior, es de gran importancia contar con estrategias sistemáticas de reconocimiento temprano y tratamiento oportuno de esta enfermedad, para tratar de mitigar su repercusión. Si bien es cierto que desde la Campaña Sobreviviendo a la Sepsis (*Surviving Sepsis Campaign - SSC*), a través de la Sociedad de Medicina de Cuidados Intensivos (*Society of Critical Care Medicine - SCCM*), la Sociedad Europea de Medicina de Cuidados Intensivos (*European Society of Intensive Care Medicine - ESICM*) y el Foro Internacional de Sepsis, se hizo una publicación pediátrica reciente⁵ cuyo objetivo fue desarrollar directrices y recomendaciones para la reanimación y el tratamiento de los pacientes con dicha enfermedad. Consideramos que sus pautas

no logran ser totalmente aplicables en el contexto de la atención sanitaria de países con recursos limitados,⁶⁻⁹ debido a que se basaron, principalmente, en estudios efectuados en países de ingresos altos y a que en regiones como la nuestra existen claras limitaciones para el acceso a la atención médica. Puede haber mayor carga de enfermedades crónicas no transmisibles y tenemos una mayor heterogeneidad en la atención de los niños con sepsis.

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

RECOMENDACIONES

1. Definición

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

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

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

2. Epidemiología y prevalencia de la sepsis en Latinoamérica

Desde la adopción de iniciativas como los objetivos de desarrollo del milenio (2000), objetivos de desarrollo sostenible (2015) de la OMS o el *Programme of action at the international conference on population and development* (ICPD) se ha evidenciado una disminución en la mortalidad infantil a nivel mundial, particularmente en la población menor de 5 años con el consecuente aumento en la expectativa de vida al nacer en la mayoría de países que acogen estos planes de desarrollo.²³ Sin embargo, los factores socioeconómicos arraigados en los países de medianos y bajos ingresos impidieron conseguir el objetivo de llevar a todos los países a una expectativa de vida superior a 75 años en el 2015.²³

Las infecciones, principalmente respiratorias y gastrointestinales, ocupan el primer y tercer lugar entre las causas de muerte en niños menores de 5 años y el séptimo y sexto lugar entre niños de 5 a 14 años, respectivamente.²⁴ La mayor proporción de estas muertes se atribuye a la sepsis y al choque séptico.

En Latinoamérica no existe un sistema único de notificación regional de morbilidad y mortalidad. Los datos epidemiológicos de la carga de la sepsis se extraen de iniciativas particulares de

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

Investigaciones como la de de Souza (2016), que incluye datos de 21 hospitales de la región (Brasil, Argentina, Chile, Paraguay y Ecuador), describe frecuencias de 42.4% para sepsis, 25.9% para sepsis severa y 19.8% para choque séptico entre los pacientes hospitalizados en unidades de cuidados intensivos pediátricos entre junio y septiembre de 2011.²⁶ El estudio de São (2015) reporta que la sepsis representa el 15% de los ingresos a cuidados intensivos.²⁷ Las infecciones que con más frecuencia se asocian con sepsis en las diferentes publicaciones tienen foco en los sistemas respiratorio (36.2-70.3%) y gastrointestinal (6.1-40%).²⁸⁻³⁰ En Colombia, Jaramilo-Bustamante y su grupo, en 19 unidades de cuidados intensivos pediátricos encontró una mortalidad global del 18% y mayor riesgo de morir para los niños con sepsis menores de dos años, con insuficiencia orgánica múltiple o de escasos recursos y bajo nivel socioeconómico.³⁰ Pavón reportó que el 24% de las defunciones en niños menores de 5 años en un municipio de Nicaragua en el año 2018 se atribuyó a la sepsis.³³ Los factores asociados con mortalidad más estudiados son: edad, puntajes de severidad al ingreso, disfunción orgánica, antecedentes de inmunodeficiencias y enfermedades crónicas.²⁷⁻²⁹

Sin embargo, aunque el nivel de desarrollo puede desempeñar un papel importante, pareciera no ser absoluto en la incidencia de enfermedades infecciosas, pues en países desarrollados también se reporta disparidad, lo que sugiere que otras condiciones pueden influir en la frecuencia de sepsis y sus desenlaces en una población determinada. En un estudio observacional multicéntrico realizado en América Latina, en 21 UCIP, las comorbilidades y la edad más temprana se relacionaron con mayor mortalidad.²⁸ En una cohorte multinacional de niños críticamente enfermos con sepsis grave del

estudio SPROUT, la lesión renal aguda séptica se asoció con mayor mortalidad y con nuevas discapacidades.³⁵

Los estudios epidemiológicos llevados a cabo en países en desarrollo han demostrado mayor prevalencia de sepsis en la población pediátrica que la reportada en los países desarrollados.²⁵ La tasa de mortalidad por sepsis en niños ingresados a unidades de cuidados intensivos pediátricas de países en desarrollo puede ser superior al 50% y alcanzar 80% de las muertes de niños menores de 4 años atendidos en unidades de cuidados intensivos relacionadas con la sepsis.³⁶ En un estudio ecológico llevado a cabo en un municipio de Honduras, se encontró que las muertes en menores de 5 años estaban relacionadas con sepsis y malformaciones congénitas, y la mayor proporción provenían del área rural.¹¹ En un estudio prospectivo efectuado en El Salvador en pacientes con leucemia entre 0 y 16 años, se determinó que los factores relacionados con la incidencia de sepsis y el inicio del tratamiento antibiótico, de 215 pacientes, el 17% resultó con sepsis y el 2.6% fallecieron. El analfabetismo materno se relacionó de una forma estadísticamente significativa con mayor tiempo para la consulta. La incidencia de la sepsis y la mortalidad fueron mayores en los hogares con un ingreso anual familiar inferior a 2000 dólares americanos.^{37,38}

3. BUNDLES y atención inicial en países con recursos limitados

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

3.2. Se recomienda solicitar oportunamente asesoría al centro de derivación, ya sea de

pediatra, médico de urgencias o intensivista, para sugerencias de tratamiento. En forma conjunta con el centro de derivación debe decidirse el momento oportuno de traslado, condiciones clínicas previas a éste (estabilización), equipo humano de traslado y medio de transporte. **(Recomendación fuerte, bajo nivel de evidencia.)**

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

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

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

4. Reconocimiento temprano y escalas de gravedad

4.1 En el reconocimiento temprano de la sepsis en niños se recomienda tener en cuenta los

criterios clínicos que se describen en el texto, percepción del equipo tratante y los padres respecto de la gravedad de la enfermedad y la coexistencia de comorbilidades. **(Recomendación fuerte, bajo nivel de evidencia.)**

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

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

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

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

4.6 Se recomienda recurrir al PIM3 (por sus siglas en inglés - *Pediatric Index of Mortality*) como predictor de mortalidad al ingreso en la unidad de cuidados intensivos. **(Recomendación fuerte a favor, bajo nivel de evidencia.)**

4.7 Se recomienda utilizar la escala FSS (escala de estado funcional por sus siglas en inglés) para

evaluar la morbilidad de los pacientes con sepsis medida al alta de cuidados intensivos y del hospital. **(Recomendación fuerte a favor. Bajo nivel de evidencia.)**

5. Sistemas de administración de oxígeno y soporte ventilatorio

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

5.2 No se recomienda la intubación inicial inmediata en los niños con choque séptico. Está indicada en casos de apnea y coma, o sin respuesta al tratamiento inicial. **(Recomendación fuerte, bajo nivel de evidencia.)**

5.3 Se recomienda la intubación endotraqueal y el soporte respiratorio invasivo cuando exista deterioro o no haya mejoría de la función respiratoria o cardiovascular con las medidas iniciales de soporte en niños con choque séptico. Debe garantizarse una buena reanimación hídrica e infusión de fármacos vasoactivos en caso de ser necesario antes de la intubación. **(Recomendación fuerte, bajo nivel de evidencia.)**

5.4 Se recomiendan las siguientes metas en niños con sepsis con soporte en ventilación mecánica invasiva: mantener la normoxemia ($\text{paO}_2 \geq 60$ mmHg o saturación de oxígeno $\geq 90\%$), mantener saturaciones de 90 a 94% en pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda pediátrica leve con PEEP menor de 10 cm/ H_2O . Para pacientes con enfermedad pulmonar grave y para evitar parámetros ventilatorios iatrogénicos (no protectores) pueden mantenerse saturaciones $\geq 88\%$ (88-92%). **(Recomendación fuerte, bajo nivel de evidencia.)**

5.5 En niños con sepsis en soporte con ventilación mecánica se recomienda la utilización de presión meseta menor o igual a 30 cm de H₂O con volúmenes corrientes de 5-8 mL/kg en pacientes con baja distensibilidad pulmonar o elastancia elevada. En pacientes con elastancia pulmonar disminuida para obtener saturaciones entre 88 y 92% se pueden utilizar volúmenes corrientes más elevados manteniendo una presión meseta menor o igual a 30 cm de H₂O. **(Recomendación fuerte, bajo nivel de evidencia.)**

5.6 En niños con sepsis en ventilación mecánica se recomienda la utilización de presión positiva al final de la espiración (PEEP) necesaria para obtener la mejor distensibilidad posible, una saturación arterial superior o igual a 90% o PaO₂ de 60 mmHg con una FIO₂ menor o igual a 0.6. **(Recomendación fuerte, evidencia de moderada calidad.)**

5.7 Se recomienda considerar la utilización de la ventilación de alta frecuencia oscilatoria (VAFO) en pacientes con insuficiencia respiratoria resistente a otras medidas convencionales, cuando no se logran las metas de oxigenación o ventilación, o cuando para lograrlas se tienen que usar parámetros de ventilación mecánica convencional no protectores como: presión meseta mayor a 30 cm/H₂O, presión de conducción menor de 15 cm/H₂O y FIO₂ mayor de 0.6. **(Recomendación fuerte, bajo nivel de evidencia.)**

6. Reanimación hídrica

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

6.2 Se recomienda en sistemas de salud con disponibilidad de unidades de cuidados

intensivos, durante la reanimación inicial en caso de hipotensión, administrar 10 mL/kg en bolo (hasta 40 mL/kg) durante la primera hora. Debe efectuarse el monitoreo de marcadores clínicos de gasto cardiaco y descontinuar si aparecen signos de sobrecarga de líquidos. **(Recomendación fuerte, bajo nivel de evidencia.)**

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

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

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

7. Medidas vasoactivas

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



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

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

8. Monitoreo

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

8.2 En niños con choque séptico se recomienda utilizar las variables hemodinámicas avanzadas: presión arterial invasiva, ecocardiograma, medición de la saturación venosa central de oxígeno (ScvO₂) y si se encuentra disponible el monitoreo del gasto cardíaco para guiar la resucitación y los cambios en el tratamiento de estos pacientes. **(Recomendación fuerte, Bajo nivel de evidencia.)**

9. Antibióticos

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

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

9.4 El tratamiento antibiótico empírico debe ser de amplio espectro y lograr adecuadas concentraciones en sangre y tejidos con el fin de ofrecer una cobertura adecuada para todos los posibles microorganismos involucrados causantes de la sepsis o choque séptico. **(Recomendación fuerte, bajo nivel de evidencia.)**

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

9.6 En los pacientes con edad superior a 1 mes, con choque séptico sin foco clínico de infección, provenientes de la comunidad, debe considerarse que el antibiótico cubra frente a *S pneumoniae*, *N. meningitidis*, *Haemophilus* spp y *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SAMR). En áreas de alta prevalencia de resistencia a la meticilina puede considerarse el tratamiento empírico con una cefalosporina de tercera generación y un antibiótico con espectro específico contra la resistencia a la meticilina. **(Recomendación fuerte a favor, bajo nivel de evidencia.)**

9.7. En niños con choque séptico debe considerarse que el antibiótico sea susceptible contra bacilos Gramnegativos cuando el foco clínico inicial sea genitourinario o gastrointestinal. En pacientes inmunosuprimidos debe ofrecerse, inicialmente,

cobertura empírica para enterobacterias betalactamasas de espectro extendido (BLEE), *Pseudomonas* y *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, entre otros. **(Recomendación fuerte, bajo nivel de evidencia.)**

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

9.9 Una vez confirmado el agente etiológico se adecuará el tratamiento definitivo al de menor espectro posible y menor toxicidad, según el tipo de infección, microorganismo y sensibilidad confirmada. En el caso de cultivos negativos se valorará el foco clínico de infección y la situación clínica del paciente, decidiendo en forma conjunta con Infectología (si existe disponibilidad) el esquema antibiótico con menor espectro posible según el foco y tipo de infección. **(Recomendación fuerte, bajo nivel de evidencia.)**

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

10. Terapia coadyuante

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

10.2 Se recomienda que en los niños con choque séptico tratados con hidrocortisona se vigilen los valores de sodio y glucosa y se evalúe la

debilidad muscular. **(Recomendación fuerte, bajo nivel de evidencia.)**

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

10.4 No se recomienda la cuantificación rutinaria de las concentraciones de hormonas tiroideas en niños con sepsis o choque séptico.

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

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

10.7 Se recomienda iniciar el soporte nutricional enteral en el trascurso de las primeras 48 horas del ingreso de niños con sepsis hemodinámicamente estables con vía gastrointestinal intacta. **(Recomendación fuerte, bajo nivel de evidencia.)**

10.8 Se recomienda no postergar la nutrición enteral solo con base en la administración de fármacos inotrópicos o vasoactivos. **(Recomendación fuerte, bajo nivel de evidencia.)**

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

10.10 Se recomienda no utilizar fórmulas hidrolizadas como alimentación enteral inicial en los niños con sepsis, ni suplementar la nutrición enteral con ácidos grasos omega-3. **(Recomendación fuerte en contra, Bajo nivel de evidencia.)**

10.11 Se recomienda no utilizar el volumen de residuo gástrico como único indicador para reducir o parar la nutrición en niños con sepsis. Se recomienda no administrar agentes procinéticos rutinariamente como tratamiento de la intolerancia alimentaria en niños con sepsis. **(Recomendación fuerte en contra, Bajo nivel de evidencia.)**

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

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

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

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

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

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

Aclaración: Por lo general se acepta que la definición de “hemodinámicamente estabilizado” está fundamentada en el protocolo de *TRIPICU trial*¹ que la definió como: “presión arterial media superior a dos desviaciones estándar abajo de lo normal para la edad y que no se haya aumentado el soporte vasoactivo al paciente durante las últimas dos horas de reanimación”.

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

10.19. Se recomienda no transfundir profilácticamente plaquetas a niños con choque séptico o con disfunciones orgánicas asociadas con sepsis, que no tengan sangrado ni trastornos de la coagulación, a menos que dispongan de recuentos menores de 10,000 cel/mm³ y riesgo de sangrado en el sistema nervioso central. **(Recomendación fuerte en contra, bajo nivel de evidencia.)**

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

BIBLIOGRAFIA

1. Martischang R, Pires D, Masson-Roy S, et al. Promoting and sustaining a historical and global effort to prevent sepsis: the 2018 World Health Organization SAVE LIVES: Clean Your Hands campaign. *Crit Care* 2018; 22: 7-9. <https://doi.org/10.1186/s13054-018-2011-3>
2. Torio CM, Moore BJ. National inpatient hospital costs: the most expensive conditions by payer, 2013. May, 2016. <https://www.hcup-us.ahrq.gov/reports/statbriefs/sb204-Most-Expensive-Hospital-Conditions.pdf> Accessed November 2019
3. Rudd KE, Johnson Sarah, Agesa KM, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet* 2020; 395: 200-11. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32989-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32989-7)
4. Tan B, Ju-Ming Wong J, Sultana R. Global case-fatality rates in pediatric severe sepsis and septic shock: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatr* 2019; 173 (4): 352-61.
5. Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children. *Pediatr Crit Care Med* 2020; 21 (2): e52-e106
6. World Health Organization. WHO Report on the burden of endemic health care-associated infection worldwide 2017-11-21 15:11:22 2011. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/80135/9789241501507_eng.pdf?sequence=1. Accessed November 2020
7. Dugani S, Veillard J, Kissoon N. Reducing the global burden of sepsis. *CMAJ* 2017; 189 (1): E2-E3. <https://doi.org/10.1503/cmaj.160798>
8. Rudd KE, Kissoon N, Limmathurotsakul D, et al. The global burden of sepsis: barriers and potential solutions. *Crit Care* 2018; 22 (1): 232.
9. Goldstein B, Giroir B, Randolph A, et al. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6: 2-8. doi: 10.1097/01.PCC.0000149131.72248.E6
10. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016; 315 (8): 801-10.
11. Menon K, Schlapbach LJ, Akech S, et al. Pediatric Sepsis Definition-A Systematic Review Protocol by the Pediatric Sepsis Definition Taskforce. *Crit Care Explor* 2020; 2 (6): e0123.
12. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* 1992; 101: 1644-55.
13. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med* 2003; 29: 530-38.
14. Salomão R, Ferreira BL, Salomão MC, et al. Sepsis: evolving concepts and challenges. *Braz J Med Biol Res* 2019; 52 (4): e8595.
15. Machado FR, Assunção MS, Cavalcanti AB, et al. Getting a Consensus: advantages and disadvantages of Sepsis 3 in the context of middle-income settings. *Rev Bras Ter Intensiva* 2016; 28 (4): 361-65.
16. de Souza DC, Barreira ER, Faria LS. The Epidemiology of Sepsis in Childhood. *Shock* 2017; 47 (1S Suppl 1): 2-5.
17. Wiens MO, Larson CP, Kumbakumba E, et al. Application of Sepsis Definitions to Pediatric Patients Admitted with Suspected Infections in Uganda. *Pediatr Crit Care Med* 2016; 17 (5): 400-5. 10.1097/PCC.0000000000000708
18. National Institute for Health and Care Excellence. Sepsis: Recognition, Diagnosis and Early Management. National Guideline Centre. London. 2016;51. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng51/evidence/full-guideline-pdf-2551523297>. Accessed November 2020
19. Weiss SL, Fitzgerald JC, Maffei FA, et al. Discordant identification of Pediatric severe sepsis by research and clinical definitions in the SPROUT international point prevalence study. *Crit Care* 2015; 19 (1): 325.
20. Leclerc F, Duhamel A, Deken V, et al. Can the Pediatric Logistic Organ Dysfunction-2 Score on Day 1 Be Used in Clinical Criteria for Sepsis in Children? *Pediatr Crit Care Med* 2017; 18 (8): 758-63.
21. Henderson KL, Müller-Pebody B, Johnson AP, et al. Community-acquired, healthcare-associated, and hospital-acquired bloodstream infection definitions in children: a systematic review demonstrating inconsistent criteria. *J Hosp Infect* 2013; 85 (2): 94-105. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2013.07.003>
22. Sankar J, Dhochak N, Kumar K, Singh M, Sankar MJ, et al. Comparison of International Pediatric Sepsis Consensus Conference Versus Sepsis-3 Definitions for Children Presenting with Septic Shock to a Tertiary Care Center in India: A Retrospective Study. *Pediatr Crit Care Med* 2019; 20 (3): e122-e129.
23. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division (2019). World Mortality 2019: Highlights (ST/ESA/SER.A/432). https://www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/mortality/WMR2019/WMR2019_Highlights.pdf. Accessed November 2020
24. Global Burden of Disease Collaborative Network. Global Burden of Disease Study 2017 (GBD 2017) Results. Seattle, United States: Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME), 2018. http://www.healthdata.org/sites/default/files/files/policy_report/2019/GBD_2017_Booklet.pdf Accessed: November 2020
25. Editorial. Global burden of disease and sepsis. *Arch Dis Child* 2020; 105 (3): 210.
26. Souza DCd. Epidemiologia da sepse em crianças internadas em unidades de terapia intensiva pediátrica da América Latina [Doutorado em Pediatria]. São Paulo: Universidade

- de São Paulo; 2016. <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5141/tde-09082016-162730/publico/DanielaCarladeSouza.pdf> Accessed October 2020
27. Pedro TCS, Morcillo AM, Baracat ECE. Etiology and prognostic factors of sepsis among children and adolescents admitted to the intensive care unit. *Rev Bras Ter Intensiva* 2015; 27 (3). <https://doi.org/10.5935/0103-507X.20150044>
 28. de Souza DC, Shieh HH, Barreira ER, et al. Epidemiology of Sepsis in Children Admitted to PICUs in South America. *Pediatr Critical Care Med* 2016; 17 (8): 727-34.
 29. Naveda Romero OE, Naveda Melendez AF. Sobrecarga hídrica y falla renal en niños con sepsis grave y shock séptico: un estudio de cohortes. *Arch Argent Pediatr* 2017; 115 (2): 118-24.
 30. Jaramillo-Bustamante, Juan C. MD, Marín-Agudelo, Alejandro MD, Fernández-Laverde, Mauricio MD, et al. Epidemiology of sepsis in pediatric intensive care units, *Ped Critical Care Med* 2012; 13 (5): 501-8.
 31. Ochoa TJ, Egoavil M, Castillo ME, et al. Invasive pneumococcal diseases among hospitalized children in Lima, Peru. *Rev Panam Salud Publica* 2010; 28 (2): 121-27.
 32. Riyuzo MC, Silveira LVdA, Macedo CS, et al. Predictive factors of mortality in pediatric patients with acute renal injury associated with sepsis. *J Pediatr (Rio J)* 2017; 93 (1): 28-34.
 33. Pavón Rodríguez LU. Caracterización de la mortalidad y años de vida potencialmente perdidos por muerte prematura en menores de cinco años de edad del municipio de Danlí, El Paraíso, Honduras en el año 2018. Managua: Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua; 2019. <https://repositorio.unan.edu.ni/10787/> Accessed November 2020
 34. Schultz MJ, Dunser MW, Dondorp AM, et al. Current challenges in the management of sepsis in ICUs in resource-poor settings and suggestions for the future. *Intensive Care Med* 2017; 43 (5): 612-24.
 35. Fitzgerald JC, Basu RK, Akcan-Arikan A, et al. Acute Kidney Injury in Pediatric Severe Sepsis: An Independent Risk Factor for Death and New Disability. *Crit Care Med* 2016; 44 (12): 2241-50.
 36. Santiago CD, Menezes AM, de Carvalho WB, et al. Epidemiologic Challenges in Sepsis to the Developing Countries. *Pediatr Critical Care Med* 2013; 14 (3).
 37. Gavidia R, Fuentes SL, Vasquez R, et al. Low Socioeconomic Status Is Associated with Prolonged Times to Assessment and Treatment, Sepsis and Infectious Death in Pediatric Fever in El Salvador. *PLoS One* 2012; 7 (8): e43639.
 38. Rodríguez MK, Agudelo CI, Duarte C. Aislamientos invasivos de *Haemophilus influenzae* en menores de 5 años: distribución de los serotipos y de la sensibilidad antimicrobiana, SIREVA II, Colombia 2002-2013. *Infectio* 2015; 19 (2): 67-74.
 39. Haraden C. What is a Bundle? Institute for healthcare improvement. <http://www.ihl.org/resources/Pages/ImprovementStories/WhatsaBundle.aspx>. Accessed October 2020
 40. Horner DL, Bellamy MC. Care bundles in intensive care. *Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain* 2012; 12 (4): 199-202.
 41. de Neef M, Bakker L, Dijkstra S, et al. Effectiveness of a Ventilator Care Bundle to Prevent Ventilator-Associated Pneumonia at the PICU: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pediatr Crit Care Med* 2019; (20) 5: 474-80.
 42. De Cosio FG, Jiwani SS, Sanhueza A, et al. Late maternal deaths and deaths from sequelae of obstetric causes in the Americas from 1999 to 2013: a trend analysis. *PLoS One* 2016; 11 (9): e0160642.
 43. Sankar J, Garg M, Ghimire JJ, Sankar MJ, Lodha R, Kabra SK. Delayed Administration of Antibiotics Beyond the First Hour of Recognition Is Associated with Increased Mortality Rates in Children with Sepsis/Severe Sepsis and Septic Shock. *J Pediatr* 2021 (25): S0022-3476 (20): 31545-6. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.12.035>
 44. Black, R. et al. (2016), Reproductive, Maternal, Newborn, and Child Health, The International Bank for Reconstruction and Development / The World Bank. <http://dx.doi.org/10.1596/978-1-4648-0348-2>. Accessed November 2020
 45. Organización Panamericana de la Salud. Capítulo 4: Condiciones de salud y sus tendencias. Mortalidad en las Américas. En: *Salud en las Américas: edición de 2012. Volumen I-Regional*. Washington, DC: OPS; 2012:111-124. Available at: <https://www.paho.org/salud-en-las-americas-2012/dmdocuments/hia-2012-chapter-4.pdf>. Accessed November 2020.
 46. Gordillo-Tobar A, Quinlan-Davidson M, Mills S. (2017), Maternal and child health: the World Bank Group's response to sustainable development goal 3: Target 3.1 and 3.2, The World Bank. <http://documents.worldbank.org/curated/en/996461511255244233/Target-3-1-and-3-2>. Accessed November 2020
 47. Gonzalez F, Alfaro T, Horna-Campos O. Mortalidad Infantil en las comunas de la Región Metropolitana, periodo 2005-2014. *Rev Chil Pediatr* 2020; 91 (1): 34-45.
 48. The Global Health Observatory. World Health Organization. [https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/medical-doctors-\(per-10-000-population\)](https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/medical-doctors-(per-10-000-population)) Accessed November 2020
 49. Briassoulis G, Briassoulis P, Miliaraki M, et al. Might the pediatric surviving sepsis campaign international guidelines be less confusing? *Intensive Care Med* 2020; 46 (8): 1655-57.
 50. Díaz F, Cruces P. Should we resuscitate children with early sepsis according to the Surviving Sepsis Campaign Guidelines? Focus on initial rapid fluid infusion. *Rev Chil Pediatr* 2019; 90 (2): 133-136
 51. Díaz F. Carga de enfermedad de sepsis en el lactante menor. Un gran desafío multidisciplinario para Latinoamérica. *Rev chil pediatr* 2020; 91 (4): 492-94.
 52. Torres JR, Castro J. The health and economic impact of dengue in Latin America. *Cad Saude Publica* 2007; 23 (Suppl 1): S23-S31.
 53. Tapia-Conyer R, Méndez-Galván JF, Gallardo-Rincón H. The growing burden of dengue in Latin America. *J Clin Virol* 2009; 46 (Suppl 2): S3-S6.

54. Bardach A, Ciapponi A, Rey-Ares L, et al. Epidemiology of Malaria in Latin America and the Caribbean from 1990 to 2009: Systematic Review and Meta-Analysis. *Value Health Reg Issues* 2015; 8:69-79.
55. Mejorar la supervivencia y el bienestar de los niños. Organización mundial de la salud. Available at: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/children-reducing-mortality>. Accessed November 2020.
56. Obonyo N, Maitland K. Fluid management of shock in severe malnutrition: what is the evidence for current guidelines and what lessons have been learned from clinical studies and trials in other pediatric populations? *Food Nutr Bull* 2014; 35 (2 Suppl): S71-S78.
57. Ross PA, Klein MJ, Nguyen T, et al. Body Habitus and Risk of Mortality in Pediatric Sepsis and Septic Shock: A Retrospective Cohort Study. *J Pediatr* 2019; 210:178-83.
58. Jones KJD, Berkley JA. Severe acute malnutrition and infection. *Paediatr Int Child Health* 2014; 34 Suppl 1 (Suppl 1): S1-S29.
59. Papadimitriou-Olivgeris M, Aretha D, Zotou A, et al. The Role of Obesity in Sepsis Outcome among Critically Ill Patients: A Retrospective Cohort Analysis. *BioMed Research International*, vol. 2016, Article ID 5941279, 9 pages.
60. Weisstaub G, Aguilar AM, Uauy R. Treatment and prevention of malnutrition in Latin America: focus on Chile and Bolivia. *Food Nutr Bull* 2014; 35 (2 Suppl): S39-S46.
61. Peterson LS, Gállego Suárez C, Segaloff HE, et al. Outcomes and Resource Use Among Overweight and Obese Children with Sepsis in the Pediatric Intensive Care Unit. *J Intensive Care Med* 2020; 35 (5): 472-77.
62. Hiffler L, Rakotoambinina B, Lafferty N, et al. Thiamine deficiency in tropical pediatrics: new insights into a neglected but vital metabolic challenge. *Front Nutr* 2016; 3:16.
63. Maitland K, Kiguli S, Opoka RO, et al. Mortality after fluid bolus in African children with severe infection. *N Engl J Med* 2011; 364 (26): 2483-95.
64. Inwald DP, Canter R, Woolfall K et al. Restricted fluid bolus volume in early septic shock: results of the Fluids in Shock pilot trial. *Arch Dis Child* 2019; 104:426-31.
65. Galvez-Olortegui J, Plasencia-Meza C, Castro-Pinedo L, et al. Manejo de la sepsis basada en evidencias para países en vías de desarrollo. *Rev Med Chile* 2016; 144 (11): 1500-1.
66. Bejarano Forqueras HA, Bilbao Vigabriel G, Cossio AN. Competencias en reanimación cardiopulmonar pediátrico en residentes del Hospital del Niño Manuel Ascencio Villarroel. *Rev Cient Cienc Med* 2013; 16 (1): 12-16.
67. Martínez-Natera OC, Sánchez-Mendiola M. Retención de habilidades psicomotrices y disminución de conocimientos seis meses después de un curso de Reanimación Avanzada Pediátrica en estudiantes de medicina. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2007; 64 (3): 161-70.
68. Fleischmann-Struzek C, Goldfarb DM, Schlattmann P, et al. The global burden of paediatric and neonatal sepsis: a systematic review. *Lancet Respir Med* 2018; 6 (3): 223-30.
69. Tan B, Ming-Wong JJ, Sultana R, et al. Global case-fatality rates in pediatric severe sepsis and septic shock: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatr* 2019; 173:352-362. Erratum in: *JAMA Pediatr* 2019; 173 (4): 401.
70. Weiss SL, Fitzgerald JC, Pappachan J, et al. Global epidemiology of pediatric severe sepsis: the sepsis prevalence, outcomes, and therapies study. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 191 (10): 1147-57.
71. Jabornisky R, Sáenz SS, Capocasa P, et al. Estudio epidemiológico de sepsis grave pediátrica en la República Argentina. *Arch Argent Pediatr* 2019; 117 (3): S135-S156.
72. Lane RD, Funai T, Reeder R et al. High reliability pediatric septic shock quality improvement initiative and decreasing mortality. *Pediatrics* 2016; 138 (4): e20154153.
73. Akcan Arikian A, Williams EA, Graf JM et al. Resuscitation bundle in pediatric shock decreases acute kidney injury and improves outcomes. *J Pediatr* 2015; 167:1301-5.
74. Sepanski RJ, Godambe SA, Mangum CD et al. Designing a pediatric severe sepsis screening tool. *Front Pediatr* 2014; 2: 56.
75. da Souza DC, Costa GA. New Clinical Criteria for Sepsis in Children-Finally, What Is the Most Important Thing: Sensitivity or Specificity? *Pediatr Crit Care Med* 2017; 18 (10): 1006-7.
76. Hilarius KWE, Skippen PW, Kissoon N. Early Recognition and Emergency Treatment of Sepsis and Septic Shock in Children. *Pediatr Emer Care* 2020; 36:101-8.
77. Van den Bruel A, Thompson M, Buntinx F, et al. Clinicians' gut feeling about serious infections in children: observational study. *BMJ* 2012; 345: e6144.
78. Bradshaw C, Goodman I, Rosenberg R et al. Implementation of an inpatient pediatric sepsis identification pathway. *Pediatrics* 2016; 137 (3): e20144082.
79. Simon L, Saint-Louis P, Amre DK, et al. Procalcitonin and C-reactive protein as markers of bacterial infection in critically ill children at onset of systemic inflammatory response syndrome. *Pediatr Crit Care Med* 2008; 9: 407-13.
80. Andreola B, Bressan S, Callegaro S, et al. Procalcitonin and C-Reactive protein as diagnostic markers of severe bacterial infections in febrile infants and Children in the Emergency Department. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26: 672-77.
81. Downes KJ, Weiss SL, Gerber JS, et al. A Pragmatic Biomarker-Driven Algorithm to Guide Antibiotic Use in the Pediatric Intensive Care Unit: The Optimizing Antibiotic Strategies in Sepsis (OASIS) Study. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2017; 6: 134-41.
82. Lautz AJ, Dziorny AC, Denson AR, et al. Value of Procalcitonin Measurement for Early Evidence of Severe Bacterial Infections in the Pediatric Intensive Care Unit. *J Pediatr* 2016; 179: 74-81.
83. Downes K, Fitzgerald J., Weiss S. Utility of Procalcitonin as a Biomarker for Sepsis in Children. *J Clin Microbiol* 2020; 58 (7): e01851-19.
84. Toniai CT, Costa CAD, Andrades GRH, et al. Prediction of Poor Outcomes for Septic Children According to Ferritin

- Levels in a Middle-Income Setting. *Pediatr Crit Care Med* 2020; 21 (5): e259-e266.
85. Bennett TD, Hayward KN, Farris RW, et al. Very high serum ferritin levels are associated with increased mortality and critical care in pediatric patients. *Pediatr Crit Care Med* 2011; 12: e233-e236.
 86. Carcillo JA, Kernan K, Horvat CM et al. Why and How Is Hyperferritinemic Sepsis Different From Sepsis Without Hyperferritinemia?. *Pediatr Crit Care Med* 2020; 21 (5): 509-512
 87. Zarjou A, Black LM, McCullough KR et al. Ferritin Light Chain Confers Protection Against Sepsis-Induced Inflammation and Organ Injury. *Front Immunol* 2019; 10:131
 88. Tonial CT, Garcia PCR, Schweitzer LC et al. Cardiac dysfunction and ferritin as early markers of severity in pediatric sepsis. *J Pediatr (Rio J)* 2017; 93 (3): 301-307
 89. Nazir M, Wani W, Ahmad Dar Sh, et al. Lactate clearance prognosticates outcome in pediatric sepsis shock during first 24 h of intensive care unit admission. *J Intensive Care Soc* 2019; 20 (4): 290-298
 90. Gorgis N, Asselin JM, Fontana C, et al. Evaluation of the Association of Early Elevated Lactate With Outcomes in Children With Severe Sepsis or Septic Shock. *Pediatr Emerg Care* 2019; 35 (10): 661-66591.
 91. Copana R, Diaz Villalobos W, Cossio Alba N. Déficit de base y depuración del lactato en el paciente pediátrico con sepsis. *Gac Med Bol* 2016; 39 (2): 79-8292.
 92. Ospina-Tascon GA, Umana M, Bermudez WF, et al. Can venous-to-arterial carbon dioxide differences reflect microcirculatory alterations in patients with septic shock? *Intensive Care Med* 2016; 42 (2): 211-22193.
 93. Fernández Sarmiento J, Araque P, Yepes M, et al. Correlation between arterial lactate and central venous lactate in children with sepsis. *Crit Care Res Pract* 2016; 2016:7839739
 94. Matics TJ, Sanchez-Pinto LN. Adaptation and Validation of a Pediatric Sequential Organ Failure Assessment Score and Evaluation of the Sepsis-3 Definitions in Critically Ill Children. *JAMA Pediatr* 2017; 171 (10): e172352
 95. Schlapbach LJ, Straney L, Bellomo R, et al. Prognostic accuracy of age-adapted SOFA, SIRS, PELOD-2, and qSOFA for in-hospital mortality among children with suspected infection admitted to the intensive care unit. *Intensive Care Med* 2018; 44 (2): 179-188
 96. Leteurtre S, Duhamel A, Salleron J, et al : PELOD-2: an update of the PEdiatric logistic organ dysfunction score. *Crit Care Med* 2013; 41 (7): 1761-1773
 97. Leclerc F, Duhamel A, Deken V, et al : Can the Pediatric Logistic Organ Dysfunction-2 Score on Day 1 Be Used in Clinical Criteria for Sepsis in Children? *Pediatr Crit Care Med* 2017; 18 (8): 758-763
 98. van Nassau SC, van Beek RH, Driessen GJ, et al. Translating Sepsis-3 Criteria in Children: Prognostic Accuracy of Age-Adjusted Quick SOFA Score in Children Visiting the Emergency Department With Suspected Bacterial Infection. *Front Pediatr* 2018; 6:266
 99. Mohamed El-Mashad G, Said El-Mekawy M, Helmy Zayan M. La escala pediátrica de evaluación del fallo multiorgánico secuencial (pSOFA): una nueva escala de predicción de la mortalidad en la unidad de cuidados intensivos pediátricos. *An Pediatr (Barc)* 2020; 92 (5): 277-285
 100. Zhong M, Huang Y, Li T, et al. Day-1 PELOD-2 and day-1 "quick" PELOD-2 scores in children with sepsis in the PICU. *J Pediatr (Rio J)* 2020; 96 (5): 660-665
 101. Wu Z, Liang Y, Li Z, Liu G, Zheng J, Zuo Y, Li L, Cao X, Zhang J, Liang H. Accuracy Comparison Between Age-Adapted SOFA and SIRS in Predicting in-Hospital Mortality of Infected Children at China's PICU. *Shock*. 2019 Sep;52 (3): 347-352.
 102. Romaine ST, Potter J, Khanjau A, et al. Accuracy of a Modified qSOFA Score for Predicting Critical Care Admission in Febrile Children. *Pediatrics* 2020; 146 (4): e20200782
 103. Niederwanger C, Varga T, Hell T, et al. Comparison of pediatric scoring systems for mortality in septic patients and the impact of missing information on their predictive power: a retrospective analysis. *PeerJ* 2020; 8:e9993
 104. Hamshary AAEE, Sherbini SAE, Elgebaly HF, et al. Prevalence of multiple organ dysfunction in the pediatric intensive care unit: Pediatric Risk of Mortality III versus Pediatric Logistic Organ Dysfunction scores for mortality prediction. *Rev Bras Ter Intensiva* 2017; 29 (2): 206-212
 105. Arias López MDP, Boada N, Fernández A, et al. Performance of the Pediatric Index of Mortality 3 Score in PICUs in Argentina: A Prospective, National Multicenter Study. *Pediatr Crit Care Med* 2018; 19 (12): e653-e661
 106. Arias Lopez MP, Fernández AL, Ratto ME, et al. Pediatric Index of Mortality 2 as a predictor of death risk in children admitted to pediatric intensive care units in Latin America: A prospective, multicenter study. *J Crit Care* 2015; 30:1324-1330
 107. Pollack MM, Holubkov R, Glass P, et al. Functional Status Scale: new pediatric outcome measure. *Pediatrics* 2009; 124 (1): e18-e28
 108. Fink EL, Maddux AB, Pinto N et al. A Core Outcome Set for Pediatric Critical Care. *Crit Care Med* 2020; 48 (12): 1819-1828
 109. Valentine SL, Sapru A, Higgerson RA, et al. Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigator's (PALISI) Network; Acute respiratory Distress Syndrome Clinical Research Network (ARDSNet). Fluid balance in critically ill children with acute lung injury. *Crit Care Med* 2012; 40 (10): 2883-2889
 110. Subhi R, Smith K, Duke T. When should oxygen be given to children at high altitude? A systematic review to define altitude-specific hypoxaemia. *Arch Dis Child* 2009; 94 (1): 6-10
 111. Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference Group. Pediatric acute respiratory distress syndrome: Consensus recommendations from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. *Pediatr Crit Care Med* 2015; 16 (05): 428-439

112. Chisti MJ, Salam MA, Smith JH, et al. Bubble continuous positive airway pressure for children with severe pneumonia and hypoxaemia in Bangladesh: an open, randomised controlled trial. *Lancet* 2015; 386:1057-1065113
113. Erickson S, Schibler A, Numa A, et al; Paediatric Study Group; Australian and New Zealand Intensive Care Society: Acute lung injury in pediatric intensive care in Australia and New Zealand: A prospective, multicenter, observational study. *Pediatr Crit Care Med* 2007; 8:317-323
114. Arduini RG, Araujo OR, Silva DC, et al. Sepsis-related acute respiratory distress syndrome in children with cancer: the respiratory dynamics of a devastating condition. Síndrome do desconforto respiratório agudo relacionada à sepse em crianças com câncer: dinâmica respiratória de uma condição devastadora. *Rev Bras Ter Intensiva* 2016; 28 (4): 436-443
115. Rimensberger PC, Cheifetz IM, Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference Group. Ventilatory support in children with pediatric acute respiratory distress syndrome: proceedings from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. *Pediatr Crit Care Med* 2015; 16:S51-S60
116. Kneyber MC, de Luca D, Calderini E, et al. Recommendations for mechanical ventilation of critically ill children from the Paediatric mechanical Ventilation Consensus Conference (PEMVECC). *Intensive Care Med* 2017; 43:1764-1780
117. Flori HR, Glidden DV, Rutherford GW, et al. Pediatric acute lung injury: prospective evaluation of risk factors associated with mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171 (09): 995-1001
118. Erickson S, Schibler A, Numa A, et al. Acute lung injury in pediatric intensive care in Australia and New Zealand: a prospective, multicenter, observational study. *Pediatr Crit Care Med* 2007; 8 (04): 317-323
119. Yehya N, Servaes S, Thomas NJ. Characterizing degree of lung injury in pediatric acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2015; 43 (05): 937-946
120. Zimmerman JJ, Akhtar SR, Caldewll E, et al. Incidence and outcomes of pediatric acute lung injury. *Pediatrics* 2009; 124 (01): 87-95
121. Guideline: Updates on Paediatric Emergency Triage, Assessment and Treatment: Care of Critically-Ill Children [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2016 [cited 2020 Nov 8]. (WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK350528/> Accessed November 2020
122. Khemani RG, Conti D, Alonzo TA, et al. Effect of tidal volume in children with acute hypoxemic respiratory failure. *Intensive Care Med* 2009; 35 (08): 1428-1437
123. Slutsky AS, Ranieri VM. Ventilator-induced lung injury. *N Engl J Med* 2013; 369:2126-2136.
124. Amato MB, Meade MO, Slutsky AS, et al. Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2015; 372 (08): 747-755
125. De Jager P, Burgerhof JG, van Heerde M, et al. Tidal volume and mortality in mechanically ventilated children: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Crit Care Med* 2014; 42 (12): 2461-2472
126. Chiumello D, Chidini G, Galderini E, et al. Respiratory mechanics and lung stress/strain in children with acute respiratory distress syndrome. *Ann Intensive Care* 2016; 6:11
127. Brower RG, Matthay MA, Morris A, et al. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000; 342 (18): 1301-1308
128. Flori HR, Church G, Liu KD, et al. Positive fluid balance is associated with higher mortality and prolonged mechanical ventilation in pediatric patients with acute lung injury *Crit Care Res Pract* 2011; 2011:854142
129. Santschi M, Jouve P, Leclerc F, et al; PALIVE Investigators; Pediatric acute Lung Injury and Sepsis Investigators Network (PALISI); European Society of Pediatric and Neonatal Intensive Care (ESPNIC). Acute injury in children: therapeutic practice and feasibility of international clinical trials. *Pediatr Crit Care Med* 2010; 11 (06): 681-689
130. Randolph AG. Management of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome in children. *Crit Care Med* 2009; 37 (08): 2448-2454
131. Acute Respiratory Distress Syndrome Network: Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000; 342: 1301-1308
132. Briel M, Meade M, Mercat A, et al. Higher vs Lower Positive End-Expiratory Pressure in Patients With Acute Lung Injury and Acute Respiratory Distress Syndrome Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 2010; 303 (9): 865-873
133. Phoenix S, Paravastu S, Columb M, et al. Does a Higher Positive End Expiratory Pressure Decrease Mortality in Acute Respiratory Distress Syndrome? A Systematic Review and Meta-analysis. *Anesthesiology* 2009; 110:1098-1105
134. Santa Cruz R, Rojas JI, Nervi R, et al. High versus low positive end-expiratory pressure (PEEP) levels for mechanically ventilated adult patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 2013 (6): CD009098.
135. Khemani RG, Parvathaneni K, Yehya N, et al. Positive End-Expiratory Pressure Lower Than the ARDS Network Protocol Is Associated with Higher Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome Mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 198 (1): 77-89
136. Taffarel P, Bonetto G, Jorro Barón F, et al. Effectiveness analysis of high-frequency oscillatory ventilation in pediatric patients with acute respiratory failure in a tertiary hospital. *Arch Argent Pediatr* 2012; 110 (3): 214-220
137. Wong JJ, Liu S, Dang H, et al. The impact of high frequency oscillatory ventilation on mortality in paediatric acute respiratory distress syndrome. *Crit Care* 2020; 24 (1): 31

138. PROSpect: Prone and Oscillation Pediatric Clinical Trial. Available in <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03896763> Accessed November 2020
139. Yealy DM, Kellum JA, Huang DT, et al. ProCESS Investigators. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med* 2014; 370:1683-1693
140. Peake SL, Delaney A, Bailey M, et al. ARISE Investigators; ANZICS Clinical Trials Group. Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. *N Engl J Med* 2014; 371:1496-1506
141. Mouncey PR, Osborn TM, Power GS, et al. ProMise Trial Investigators. Trial of early, goal-directed resuscitation for septic shock. *N Engl J Med* 2015; 372:1301-1311
142. Fernández-Sarmiento J, Carcillo Joseph A, Salinas Claudia M et al. Effect of a Sepsis Educational Intervention on Hospital Stay. *Pediatr Crit Care Med* 2018; 19:e321-e328
143. Maitland K, Kiguli S, Opoka RO, et al; FEAST Trial Group. Mortality after fluid bolus in African children with severe infection. *N Engl J Med* 2011; 364:2483-2495
144. Inwald D, Canter RR, Woolfall K, et al. Restricted fluid bolus versus current practice in children with septic shock: the FiSh feasibility study and pilot RCT. *Health Technol Assess* 2018; 22:1-106
145. Al-Lawati ZH, Sur M, Kennedy CE, et al. Profile of Fluid Exposure and Recognition of Fluid Overload in Critically Ill Children. *Pediatr Crit Care Med* 2020; 21 (8): 760-766
146. Boyd JH, Forbes J, Nakada TA, et al. Fluid resuscitation in septic shock: a positive fluid balance and elevated central venous pressure are associated with increased mortality. *Crit Care Med* 2011; 39:259-265
147. Acheampong A, Vincent JL. A positive fluid balance is an independent prognostic factor in patients with sepsis. *Crit Care* 2015; 19:251
148. Ventura Andrea M. Are Fluids really necessary for all septic children?. *Pediatr Crit Care Med* 2020; 21 (9): 852-853
149. Díaz F, Nuñez MJ, Pino P, et al. Implementation of preemptive fluid strategy as a bundle to prevent fluid overload in children with acute respiratory distress syndrome and sepsis. *BMC Pediatr* 2018; 18:207
150. Monteiro Medeiros DN, Ferreira Ferranti J, Figueiredo Delgado A, et al. Colloids for the Initial Management of Severe Sepsis and Septic Shock in Pediatric Patients A Systematic Review. *Pediatr Emer Care* 2015; 31:e11-e16
151. Hippensteel JA, Uchimido R, Tyler PD, et al. Intravenous fluid resuscitation is associated with septic endothelial glycocalyx degradation. *Crit Care* 2019; 23:259
152. Rovas A, Seidel LM, Vink H, et al. Association of sublingual microcirculation parameters and endothelial glycocalyx dimensions in resuscitated sepsis. *Crit Care* 2019; 23:260
153. van der Heijden M, Verheij J, van Nieuw Amerongen GP et al. Crystalloid or colloid fluid loading and pulmonary permeability, edema, and injury in septic and nonseptic critically ill patients with hypovolemia. *Crit Care Med* 2009; 37:1275-1281
154. Johansson P, Stensballe J, Ostrowski S. Shock induced endotheliopathy (SHINE) in acute critical illness - a unifying pathophysiologic mechanism. *Crit Care* 2017; 21:25
155. Muller RB, Ostrowski SR, Haase N et al. Markers of endothelial damage and coagulation impairment in patients with severe sepsis resuscitated with hydroxyethyl starch 130/0.42 vs ringer acetate. *J Crit Care* 2016; 32:16-20
156. Fernández-Sarmiento J, Salazar-Peláez L, Carcillo J. The endothelial glycocalyx: a fundamental determinant of vascular permeability in sepsis. *Pediatr Crit Care Med* 2020; 21:e291-e300
157. Semler MW, Self WH, Wanderer JP, et al. SMART Investigators and the Pragmatic Critical Care Research Group: Balanced crystalloids versus saline in critically ill adults. *N Engl J Med* 2018; 378:829-839
158. Emrath ET, Fortenberry JD, Travers C, et al. Resuscitation with balanced fluids is associated with improved survival in pediatric severe sepsis. *Crit Care Med* 2017; 45:1177-1183
159. Fernández-Sarmiento J, Alcalá-Lozano C, Barrera PA, Erazo Vargas SC, Gómez Cortes LB et al. Association Between Unbalanced Solutions and Acute Kidney Injury During Fluid Resuscitation in Children With Sepsis. *Journal of Intensive Care Medicine*. April 2021. doi:10.1177/08850666211004453
160. Ramos Garcia PC, Tedesco Tonial C, Piva JP. Septic shock in pediatrics: the state-of-the-art. *J Pediatr (Rio J)* 2020; 96 Suppl 1:87-98
161. Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, et al. Executive Summary: Surviving Sepsis Campaign International Guidelines for the Management of Septic Shock and Sepsis-Associated Organ Dysfunction in Children. *Pediatr Crit Care Med* 2020; 21 (2): 186-195
162. Oliveira CF, Nogueira de Sá FR, Oliveira DS, et al. Time- and fluid-sensitive resuscitation for hemodynamic support of children in septic shock: barriers to the implementation of the American College of Critical Care Medicine/Pediatric Advanced Life Support Guidelines in a pediatric intensive care unit in a developing world. *Pediatr Emerg Care*. 2008; 24 (12): 810-815
163. Kohn Loncarica G, Fustiñana A, Jabornisky R. Recommendations for the management of pediatric septic shock in the first hour (part one). *Arch Argent Pediatr* 2019; 1;117 (1): e14-e23
164. Davis AL, Carcillo JA, Aneja RK, et al. American College of Critical Care Medicine Clinical Practice Parameters for Hemodynamic Support of Pediatric and Neonatal Septic Shock. *Crit Care Med* 2017; 45 (6): 1061-1093
165. Kohn Loncarica G. Soporte hemodinámico precoz en el shock séptico [Early hemodynamic support in septic shock]. *Arch Argent Pediatr* 2010; 108 (3): 249-254
166. Ventura AM, Shieh HH, Bousso A, et al. Double-Blind Prospective Randomized Controlled Trial of Dopamine Versus Epinephrine as First-Line Vasoactive Drugs in Pediatric Septic Shock. *Crit Care Med* 2015; 43 (11): 2292-2302

167. Ramaswamy KN, Singhi S, Jayashree M, et al. Double-Blind Randomized Clinical Trial Comparing Dopamine and Epinephrine in Pediatric Fluid-Refractory Hypotensive Septic Shock. *Pediatr Crit Care Med* 2016; 17 (11): e502-e512
168. Piva J, Alquati T, Garcia PC, et al. Norepinephrine infusion increases urine output in children under sedative and analgesic infusion. *Rev Assoc Med Bras* 2014; 60 (3): 208-215
169. Avni T, Lador A, Lev S, et al. Vasopressors for the Treatment of Septic Shock: Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2015; 10 (8): e0129305
170. El-Nawawy AA, Abdelmohsen AM, Hassouna HM. Role of echocardiography in reducing shock reversal time in pediatric septic shock: a randomized controlled trial. *J Pediatr (Rio J)* 2018; 94 (1): 31-39
171. Oliveira CF, Oliveira DS, Gottschald AF, et al. ACCM/PALS haemodynamic support guidelines for paediatric septic shock: an outcomes comparison with and without monitoring central venous oxygen saturation. *Intensive Care Med* 2008; 34 (6): 1065-1075
172. Han YY, Carcillo JA, Dragotta MA, et al. Early reversal of pediatric-neonatal septic shock by community physicians is associated with improved outcome. *Pediatrics* 2003; 112 (4): 793-799
173. Lampin ME, Rousseaux J, Botte A, et al. Noradrenaline use for septic shock in children: doses, routes of administration and complications. *Acta Paediatr* 2012; 101 (9): e426-430
174. Patregnani JT, Sochet AA, Klugman D. Short-Term Peripheral Vasoactive Infusions in Pediatrics: Where Is the Harm? *Pediatr Crit Care Med* 2017; 18 (8): e378-e381
175. Davis AL, Carcillo JA, Aneja RK, et al. American College of Critical Care Medicine Clinical Practice Parameters for Hemodynamic Support of Pediatric and Neonatal Septic Shock. *Crit Care Med* 2017; 45 (6): 1061-1093
176. Arraigada D, Donoso A, Cruces P, et al. Actualización en la monitorización hemodinámica. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2013; 70 (4): 273-282
177. Garcia PCR, Toniai CT, Piva JP. Septic shock in pediatrics: the state-of-the-art. *J Pediatr (Rio J)* 2020; 96 Suppl 1:87-98
178. Singh Y, Villaescusa JU, da Cruz EM, et al. Recommendations for hemodynamic monitoring for critically ill children-expert consensus statement issued by the cardiovascular dynamics section of the European Society of Paediatric and Neonatal Intensive Care (ESPNIC). *Crit Care* 2020; 24 (1): 620
179. Sankar J, Singh M, Kumar K, et al. 'Intermittent' versus 'continuous' ScvO₂ monitoring in children with septic shock: a randomised, non-inferiority trial. *Intensive Care Med* 2020; 46 (1): 82-92
180. Parshuram CS, Dryden-Palmer K, Farrell C, et al. Canadian Critical Care Trials Group and the EPOCH Investigators: Effect of a pediatric early warning system on all-cause mortality in hospitalized pediatric patients: The EPOCH randomized clinical trial. *JAMA* 2018; 319:1002-1012
181. Cruz AT, Perry AM, Williams EA, et al. Implementation of goal-directed therapy for children with suspected sepsis in the emergency department. *Pediatrics* 2011; 127: e758-e766
182. Lane RD, Funai T, Reeder R, et al. High reliability pediatric septic shock quality improvement initiative and decreasing mortality. *Pediatrics* 2016; 138:e20154153
183. Husabø G, Nilsen RM, Flaatten H, Solligård E, Frich JC et al. Early diagnosis of sepsis in emergency departments, time to treatment, and association with mortality: An observational study. *PLoS One* 2020; 15 (1): e0227652.
184. Balamuth F, Weiss SL, Fitzgerald JC, et al. Protocolized treatment is associated with decreased organ dysfunction in pediatric severe sepsis. *Pediatr Crit Care Med* 2016; 17: 817-22.
185. Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign International Guidelines for the Management of Septic Shock and Sepsis-Associated Organ Dysfunction in Children. *Pediatr Crit Care Med* 2020; 21 (2): e52-e106.
186. Weiss SL, Fitzgerald JC, Balamuth F, et al. Delayed antimicrobial therapy increases mortality and organ dysfunction duration in pediatric sepsis. *Crit Care Med* 2014; 42: 2409-17.
187. Evans IVR, Phillips GS, Alpern ER, et al. Association between the New York sepsis care mandate and in-hospital mortality for pediatric sepsis. *JAMA* 2018; 320: 358-67.
188. Odetola FO, Gebremariam A. Resource use and outcomes for children hospitalized with severe sepsis or septic shock. *J Intensive Care Med* 2021; 36 (1): 89-100.
189. Paul R, Neuman MI, Monuteaux MC, et al. Adherence to PALS sepsis guidelines and hospital length of stay. *Pediatrics* 2012; 130: e273-e280.
190. Kortz TB, Axelrod DM, Chisti MJ, et al. Clinical outcomes and mortality before and after implementation of a pediatric sepsis protocol in a limited resource setting: A retrospective cohort study in Bangladesh. *PLoS One* 2017; 12: e0181160.
191. Long E, Babl FE, Angley E, et al. A prospective quality improvement study in the emergency department targeting paediatric sepsis. *Arch Dis Child* 2016; 101: 945-50.
192. Lane RD, Funai T, Reeder R, et al. High reliability pediatric septic shock quality improvement initiative and decreasing mortality. *Pediatrics* 2016; 138: e20154153.
193. Balamuth F, Weiss SL, Fitzgerald JC, et al. Protocolized treatment is associated with decreased organ dysfunction in pediatric severe sepsis. *Pediatr Crit Care Med* 2016; 17: 817-22.
194. Cruz AT, Perry M, Williams EA, et al. Implementation of goal-directed therapy for children with suspected sepsis in the emergency department. *Pediatrics* 2011; 127: e758-e766
195. Workman JK, Ames SG, Reeder RW, et al. Treatment of pediatric septic shock with the surviving sepsis campaign guidelines and PICU patient outcomes. *Pediatr Crit Care Med* 2016; 17: e451-e458
196. Larsen GY, Mecham N, Greenberg R: An emergency department septic shock protocol and care guideline for children initiated at triage. *Pediatrics* 2011; 127:1585-1592

197. Tuuri RE, Gehrig MG, Busch CE, et al. Beat the Shock Clock: An interprofessional team improves pediatric septic shock care. *Clin Pediatr (Phila)* 2016; 55: 626-38.
198. Schlapbach LJ, Weiss SL, Wolf J: Reducing collateral damage from mandates for time to antibiotics in pediatric sepsis-primum. *JAMA Pediatr* 2019; 173: 409-10.
199. Huber S, Hetzer B, Crazzolaro R, et al. The correct blood volume for pediatric blood cultures: a conundrum? *Clin Microbiol Infect* 2020; 26:168-173
200. Klompas M, Calandra T, Singer M: Antibiotics for sepsis-finding the equilibrium. *JAMA* 2018; 320: 1433-34.
201. Mi MY, Klompas M, Evans L: Early administration of antibiotics for suspected sepsis. *N Engl J Med* 2019; 380 (6): 593-96.
202. NICE guidelines 2016 Community-acquired sepsis by the National Institute for Health and Care Excellence [NICE in the United Kingdom]]. <https://www.nice.org.uk/guidance/qs161/resources/sepsis-pdf-75545595402181> Accessed November 2020
203. Agyeman PKA, Schlapbach LJ, Giannoni E, et al; Swiss Pediatric Sepsis Study: Epidemiology of blood culture-proven bacterial sepsis in children in Switzerland: A population-based cohort study. *Lancet Child Adolesc Health* 2017; 1: 124-33.
204. Harris PNA, Tambyah PA, Lye DC et al. Effect of Piperacillin-Tazobactam vs Meropenem on 30-day mortality for patients with *E coli* or *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection and ceftriaxone resistance a randomized clinical trial. *JAMA* 2018; 320 (10): 984-94.
205. Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, et al. Corticosteroids for treating sepsis in children and adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019, Issue 12. Art. No.: CD002243.
206. Gibbison B, López-López JA, Higgins JPT, et al. Corticosteroids in septic shock: a systematic review and network meta-analysis. *Crit Care*. 2017; 21 (1): 78
207. El-Nawawy A, Khater D, Omar H, Wali Y: Evaluation of early corticosteroid therapy in management of pediatric septic shock in pediatric intensive care patients: A randomized clinical study. *Pediatr Infect Dis J* 2017; 36 (2): 155-59.
208. Yanni GN, Destariani CP, Lubis AN, et al. Thyroid Hormone Profile in Children with Sepsis: Does Euthyroid Sick Syndrome Exist? *Open Access Maced J Med Sci* 2019; 7: 1110-13.
209. Langouche L, Jacobs A, Van den Berghe G: Nonthyroidal Illness Syndrome Across the Ages. *J Endocr Soc* 2019; 3: 2313-25.
210. den Brinker M, Dumas B, Visser T J, et al. Thyroid function and outcome in children who survived meningococcal septic shock. *Intensive Care Med* 2005; 31:970-76.
211. Abu El-Ella SS, El-Mekawy MS, El-Dihemey MA: Prevalence and prognostic value of non-thyroidal illness syndrome among critically ill children. *An Pediatr (Barc)* 2019; 90: 237-43.
212. Marik PE, Khangoora V, Rivera R, et al. Hydrocortisone, vitamin c, and thiamine for the treatment of severe sepsis and septic shock: A retrospective before-after study. *Chest* 2017; 151:1229-1238
213. Wald EL, Sanchez-Pinto LN, Smith CM, et al. Hydrocortisone-ascorbic acid-thiamine use associated with lower mortality in pediatric septic shock. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 201: 863-67.
214. Fujii T, Luethi N, Young PJ, et al. Effect of Vitamin C, Hydrocortisone, and Thiamine vs Hydrocortisone Alone on Time Alive and Free of Vasopressor Support Among Patients with Septic Shock: The VITAMINS Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2020; 323: 423-31.
215. Moskowitz A, Huang DT, Hou PC, et al. Effect of Ascorbic Acid, Corticosteroids, and Thiamine on Organ Injury in Septic Shock: The ACTS Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2020; 324: 642-50.
216. Mohamed ZU, Prasanna P, Moni M, et al. Vitamin C Therapy for Routine Care in Septic Shock (VICTOR) Trial: Effect of Intravenous Vitamin C, Thiamine, and Hydrocortisone Administration on Inpatient Mortality among Patients with Septic Shock. *Indian J Crit Care Med* 2020; 24: 653-61.
217. Mehta NM, Compher C, A.S.P.E.N. Board of Directors: A.S.P.E.N. Clinical Guidelines: nutrition support of the critically ill child. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2009; 33 (3): 260-76.
218. Joosten KFM, Hulst JM: Nutritional screening tools for hospitalized children: methodological considerations. *Clin Nutr Edinb Scotl* 2014; 33 (1): 1-5
219. Zamberlan P, Delgado AF, Leone C, et al. Nutrition therapy in a pediatric intensive care unit: indications, monitoring, and complications. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2011; 35 (4): 523-529
220. Grippa RB, Silva PS, Barbosa E, et al. Nutritional status as a predictor of duration of mechanical ventilation in critically ill children. *Nutrition* 2017; 33:91-95
221. De Moraes Silveira CR, De Mello ED, Antonacci Carvalho PR: Evolution of nutritional status of pediatric in patients of a tertiary care general hospital in Brazil. *Nutr Hosp* 2008; 23 (6): 599-606
222. Lee JH, Rogers E, Chor YK, et al. Optimal nutrition therapy in paediatric critical care in the Asia-Pacific and Middle East: a consensus. *Asia Pac J Clin Nutr* 2016; 25 (4): 676-696
223. Joffe A, Anton N, Lequier L, et al. Nutritional support for critically ill children. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 15:CD005144
224. Campos S, Sasbon J: Encuesta latinoamericana de nutrición en Cuidados IntensivosPedia'tricos (ELAN-CIP). *An Pediatr (Barc)* 2009; 71 (1): 5-12
225. Mehta NH, Compher C and A.S.P.E.N. Board of Directors. A.S.P.E.N. Clinical Guidelines: Nutrition Support of the Critically Ill Child. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2009; 33:260
226. Panchal AK, Manzi J, Connolly S, et al. Safety of enteral feedings in critically ill children receiving vasoactive agents. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2016; 40:236-241
227. King W, Petrillo T, Pettignano R: Enteral nutrition and cardiovascular medications in the pediatric intensive care unit. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2004; 28:334-338

228. Lopez-Herce J, Santiago MJ, Sanchez C, et al. Risk factors for gastrointestinal complications in critically ill children with transpyloric enteral nutrition. *Eur J Clin Nutr* 2008; 62:395–400
229. Vidigal MVM, Leite HP, Nogueira PCK : Factors Associated With Peptide-based Formula Prescription in a Pediatric Intensive Care Unit. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 54:620-623
230. Meert KL, Daphtary KM, Metheny NA: Gastric vs small-bowel feeding in critically ill children receiving mechanical ventilation: a randomized controlled trial. *Chest* 2004; 126:872-878
231. Sanchez C, Lopez-Herce J, Carrillo A, et al. Early transpyloric enteral nutrition in critically ill children. *Nutrition* 2007; 23:16-22
232. Vidigal MVM, Leite HP, Nogueira PCK. Factors Associated With Peptide-based Formula Prescription in a Pediatric Intensive Care Unit: *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. mayo de 2012;54 (5): 620-3.
233. Al-Biltagi MAM, Abo-Elezz AAE, Abd-Elhafez MA, et al. Beneficial Effects of Omega-3 Supplement to the Enteral Feeding in Children With Mild to Moderate Sepsis. *J Intensive Care Med* 2017; 32 (3): 212-217
234. Tume LN, Woolfall K, Arch B, et al. Routine gastric residual volume measurement to guide enteral feeding in mechanically ventilated infants and children: the GASTRIC feasibility study. *Health Technol Assess* 2020; 24 (23): 1-120
235. Tume LN, Bickerdike A, Latten L, et al. Routine gastric residual volume measurement and energy target achievement in the PICU: A comparison study. *Eur J Pediatr* 2017; 176:1637–1644
236. Carcillo JA, Dean JM, Holubkov R, et al. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) Collaborative Pediatric Critical Care Research Network (CPCCRN): The randomized comparative pediatric critical illness stress-induced immune suppression (CRISIS) prevention trial. *Pediatr Crit Care Med* 2012; 13:165–173
237. De Waele E, Malbrain MLNG, Spapen H. Nutrition in Sepsis: A Bench-to-Bedside Review. *Nutrients*. 2020 Feb 2;12 (2): 395.
238. Fivez T, Kerklaan D, Mesotten D, et al. Early versus Late Parenteral Nutrition in Critically Ill Children. *N Engl J Med* 2016; 374 (12): 1111-1122
239. Verbruggen SC, Schierbeek H, Coss-Bu J, et al. Albumin synthesis rates in post-surgical infants and septic adolescents; influence of amino acids, energy, and insulin. *Clin Nutr* 2011; 30 (4): 469-477
240. Tume LN, Valla FV, Joosten K, et al. Nutritional support for children during critical illness: European Society of Pediatric and Neonatal Intensive Care (ESPNIC) metabolism, endocrine and nutrition section position statement and clinical recommendations. *Intensive Care Med* 2020; 46 (3): 411-425
241. Bollhalder L, Pfeil AM, Tomonaga Y, et al. A systematic literature review and meta-analysis of randomized clinical trials of parenteral glutamine supplementation. *Clin Nutr* 2013; 32:213–223
242. Briassoulis G, Filippou O, Hatzl E, et al. Early enteral administration of immunonutrition in critically ill children: Results of a blinded randomized controlled clinical trial. *Nutrition* 2005; 21:799–807
243. Carcillo JA, Dean JM, Holubkov R, et al; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) Collaborative Pediatric Critical Care Research Network (CPCCRN): The randomized comparative pediatric critical illness stress-induced immune suppression (CRISIS) prevention trial. *Pediatr Crit Care Med* 2012; 13:165–173
244. Argaman Z, Young VR, Noviski N, et al. Arginine and nitric oxide metabolism in critically ill septic pediatric patients. *Crit Care Med* 2003; 31:591–597
245. Lacroix J, Hébert PC, Hutchison JS, et al. Transfusion strategies for patients in pediatric intensive care units. *N Engl J Med* 2007; 356 (16): 1609-1619
246. Valentine SL, Bembea MM, Muszynski JA, Cholette JM, Doctor A et al. Recommendations for RBC Transfusion Practice in Critically Ill Children From the Pediatric Critical Care Transfusion and Anemia Expertise Initiative. *Pediatr Crit Care Med* 2018; 19 (9): 884-898
247. Karam O, Tucci M, Ducruet T, et al. Red blood cell transfusion thresholds in pediatric patients with sepsis. *Pediatr Crit Care Med* 2011; 12 (5): 512-518
248. Elshinawy M, Kamal M, Nazir H, et al. Sepsis-related anemia in a pediatric intensive care unit: transfusion-associated outcomes. *Transfusion* 2020; 60 Suppl 1:S4-S9
249. Gauvin F, Spinella PC, Lacroix J, et al : Association between length of storage of transfused red blood cells and multiple organ dysfunction syndrome in pediatric intensive care patients. *Transfusion* 2010; 50 (9): 1902-1913
250. Spinella PC, Tucci M, Fergusson DA, et al. Effect of Fresh vs Standard-issue Red Blood Cell Transfusions on Multiple Organ Dysfunction Syndrome in Critically Ill Pediatric Patients: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019; 322 (22): 2179-2190
251. Kahn S, Chegondi M, Nellis ME, et al. Overview of Plasma and Platelet Transfusions in Critically Ill Children. *Front Pediatr* 2020; 8:601659
252. Du Pont-Thibodeau G, Tucci M, Robitaille N, et al. Platelet Transfusions in Pediatric Intensive Care. *Pediatr Crit Care Med* 2016; 17 (9): e420-e429
253. Curley A, Stanworth SJ, Willoughby K, et al. Randomized Trial of Platelet-Transfusion Thresholds in Neonates. *N Engl J Med*. 2019 Jan 17;380 (3): 242-251. doi: 10.1056/NEJMoa1807320. Epub 2018 Nov 2. PMID: 30387697.
254. Levy JH, Grottke O, Fries D, et al. Therapeutic Plasma Transfusion in Bleeding Patients: A Systematic Review. *Anesth Analg* 2017; 124 (4): 1268-1276



255. Huber J, Stanworth SJ, Doree C, et al. Prophylactic plasma transfusion for patients without inherited bleeding disorders or anticoagulant use undergoing non-cardiac surgery or invasive procedures. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019; 11 (11): CD012745
256. Karam O, Demaret P, Shefler A, et al. Indications and Effects of Plasma Transfusions in Critically Ill Children. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 191 (12): 1395-1402
257. Pieters BJ, Conley L, Weiford J, et al. Prophylactic versus re-active transfusion of thawed plasma in patients undergoing surgical repair of craniosynostosis: a randomized clinical trial. *Paediatr Anaesth* 2015; 25 (3): 279-287
258. Karam O, Lacroix J, Robitaille N, et al. Association between plasma transfusions and clinical outcome in critically ill children: A prospective observational study. *Vox Sang* 2013; 104: 342-49.
259. Church GD, Matthay MA, Liu K, et al. Blood product transfusions and clinical outcomes in pediatric patients with acute lung injury. *Pediatr Crit Care Med* 2009; 10: 297-302.